

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-509588

(P2016-509588A)

(43) 公表日 平成28年3月31日(2016.3.31)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 221/28</b> (2006.01)	C O 7 D 221/28 C S P	2 G O 4 5
<b>A61P 43/00</b> (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C O 3 4
<b>A61P 25/04</b> (2006.01)	A 6 1 P 25/04	4 C O 6 3
<b>A61P 1/10</b> (2006.01)	A 6 1 P 1/10	4 C O 8 6
<b>A61P 1/12</b> (2006.01)	A 6 1 P 1/12	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 193 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-550154 (P2015-550154)	(71) 出願人	508150854 パーデュー、ファーマ、リミテッド、パートナーシップ アメリカ合衆国、コネチカット州 06901-3431, スタンフォード、トレッサー プーラバード 201, ワン スタンフォード フォーラム
(86) (22) 出願日	平成25年12月23日 (2013.12.23)	(74) 代理人	100092783 弁理士 小林 浩
(85) 翻訳文提出日	平成27年8月24日 (2015.8.24)	(74) 代理人	100120134 弁理士 大森 規雄
(86) 国際出願番号	PCT/IB2013/002883	(74) 代理人	100110663 弁理士 杉山 共永
(87) 国際公開番号	W02014/102593	(74) 代理人	100104282 弁理士 鈴木 康仁
(87) 国際公開日	平成26年7月3日 (2014.7.3)		
(31) 優先権主張番号	61/746, 878		
(32) 優先日	平成24年12月28日 (2012.12.28)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

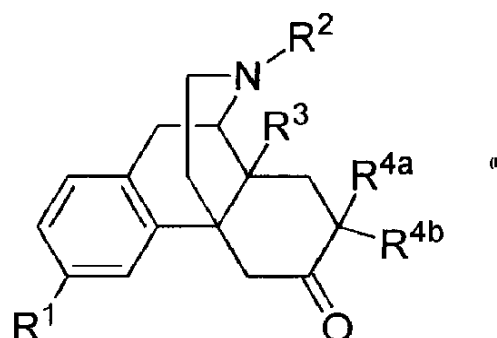
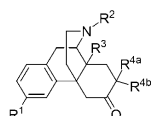
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換モルフィナンおよびその使用

## (57) 【要約】

本出願は、式(I)の化合物(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a}$ および $R^{4b}$ は本明細書に記述された通りに定義される)ならびに薬学的に許容されるその塩、および溶媒和物を対象とする。本発明はまた、1種または複数のオピオイド受容体の調節に应答する障害を治療する式(I)の化合物の使用、または合成中間体としての使用を対象とする。本発明の特定の化合物は特に疼痛を治療するのに有用である。

## 【化129】

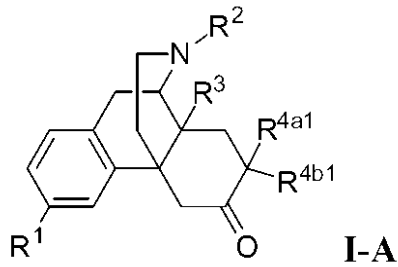


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I - A を有する化合物：

## 【化 1 0 2】



10

(式中、

R<sup>1</sup> は、水素、OH、ハロ、シアノ、カルボキシ、もしくはアミノカルボニルであるか、またはアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、もしくはアルキニルオキシ（これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で場合によって置換されており、前記アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または 3 つの、独立して選択される R<sup>1 1 a</sup> 基で場合によって置換されている）であるか、または - O - PG（式中、PG はヒドロキシル保護基である）であり、

20

R<sup>2</sup> は、

(a) 水素もしくはカルボキサミドであるか、または

(b) アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルケニル)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、(アリールアルコキシ)カルボニル、または(ヘテロアリールアルコキシ)カルボニルであり、これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で場合によって置換されており、前記アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または 3 つの、独立して選択される R<sup>1 1 a</sup> 基で場合によって置換されており、

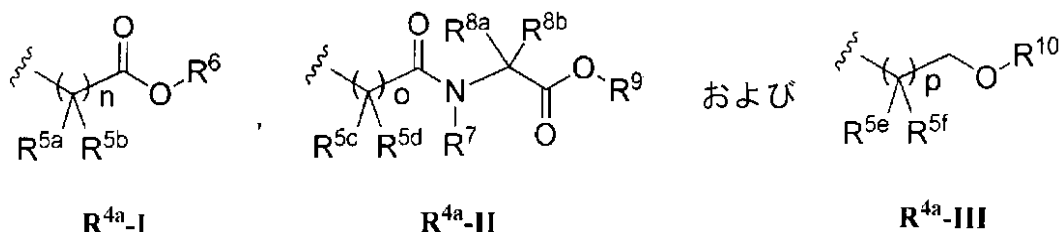
30

R<sup>3</sup> は、水素、OH、もしくはハロであるか、またはアルコキシ、アルキルアミノ、もしくはジアルキルアミノ（これらのうちのいずれかは、ヒドロキシル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で場合によって置換されており、前記アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または 3 つの、独立して選択される R<sup>1 1 a</sup> 基で場合によって置換されている）であり、

40

R<sup>4 a 1</sup> は、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、アリールアルキル、(シクロアルキル)アルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、アラルキルオキシ、- N(H)C(=O)R<sup>4 c</sup>、- CH<sub>2</sub>C(=O)NR<sup>4 d</sup>R<sup>4 e</sup>、- N(H)SO<sub>2</sub>R<sup>4 f</sup>、

## 【化103】



からなる群から選択され、

$R^{4b1}$  は、水素および  $R^{4a-I}$  からなる群から選択されるか、または

$R^{4a1}$  および  $R^{4b1}$  は一緒になってアルケニルを形成し、

$R^{4c}$  は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリールアルキル、またはアリー  
ルであり、これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ア  
ミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボ  
ニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケ  
ニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によ  
って置換されており、前記アリールおよびシクロアルキルは、1、2、または3つの、独  
立して選択される  $R^{11a}$  基で場合によって置換されており、

$R^{4d}$  は、水素であるか、またはアルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、もしく  
はアリール（これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、  
アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカル  
ボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアル  
ケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によ  
って置換されており、前記アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル  
、およびシクロアルケニルは、1、2、または3つの、独立して選択される  $R^{11a}$  基で  
場合によって置換されている）であり、

$R^{4e}$  は、水素であるか、またはヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、  
アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、  
アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルか  
らなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、もしくは3つの置換基で場合によ  
って置換されているアルキルであるか、あるいは

$R^{4d}$  および  $R^{4e}$  は、これらが結合している窒素原子と一緒に4～8員のヘテロ  
シクロを形成し、前記ヘテロシクロは、アルキル、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、ア  
ミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アミノカルボニル、アリールア  
ルキル、およびアリールからなる群からそれぞれ独立して選択される1または2つの置換  
基で場合によって置換されており、前記アルキル、アリールアルキル、およびアリールは  
、1、2、または3つの、独立して選択される  $R^{11a}$  基で場合によって置換されており  
、

$R^{4f}$  は、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、またはアリールであり、これ  
らのうちのいずれかは、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキル  
アミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリー  
ル、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群  
からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されて  
おり、前記アリールおよびシクロアルキルは、1、2、または3つの、独立して選択され  
る  $R^{11a}$  基で場合によって置換されており、

各  $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、および  $R^{5f}$  は、水素およびアルキルから  
なる群から独立して選択され、

$R^6$  は、水素またはアルキルであり、

$R^7$  は、水素またはアルキルであり、

$R^{8a}$  は、水素であるか、またはアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロ

10

20

30

40

50

シクロ、アリール、ヘテロアリール、(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルケニル)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、アリールアルキル、もしくはヘテロアリールアルキル(これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されており、前記アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または3つの、独立して選択される $R^{11a}$ 基で場合によって置換されている)であり、

$R^{8b}$ は、水素もしくはアルキルであり、前記アルキルは、アルキル、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、およびアミノカルボニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、もしくは3つの置換基で場合によって置換されているか、または

$R^{8a}$ および $R^{8b}$ は、これらが結合している炭素原子と一緒に3~8員のシクロアルキルを形成するか、または

$R^7$ および $R^{8a}$ は、これらが結合している原子と一緒に4~8員のヘテロシクロを形成し、前記ヘテロシクロは、アルキル、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、およびアミノカルボニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1もしくは2つの置換基で場合によって置換されており、

$R^9$ は、水素またはアルキルであり、

$R^{10}$ は、水素であるか、またはアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルケニル)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、アリールアルキル、もしくはヘテロアリールアルキル(これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されており、前記アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または3つの、独立して選択される $R^{11a}$ 基で場合によって置換されている)であり、

各 $R^{11a}$ は、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、およびアルコキシカルボニルからなる群から独立して選択され、

nは、1、2、または3であり、

oは、1、2、または3であり、

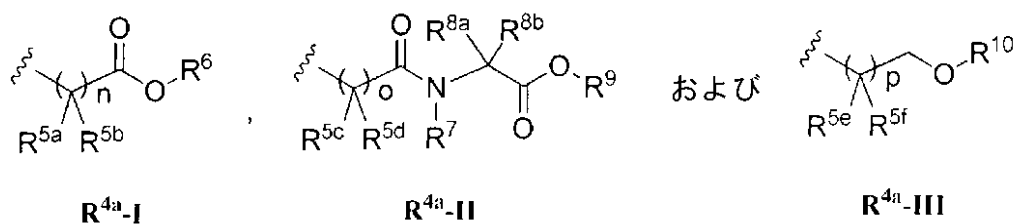
pは、1、2、または3である)

または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項2】

$R^{4a1}$ が、

【化104】



からなる群から選択され、

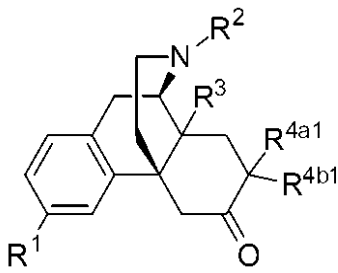
$R^{4b1}$ が、水素および $R^{4a-I}$ からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物

または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 3】

式 II - A :

【化 1 0 5】



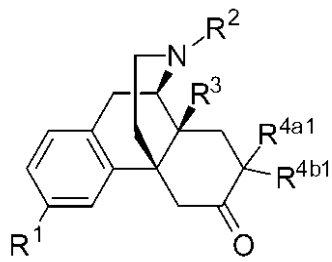
10

を有する、請求項 1 または 2 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 4】

式 III - A :

【化 1 0 6】



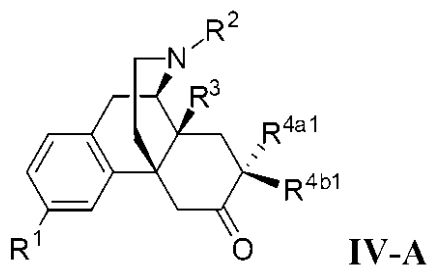
20

を有する、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 5】

式 IV - A :

【化 1 0 7】



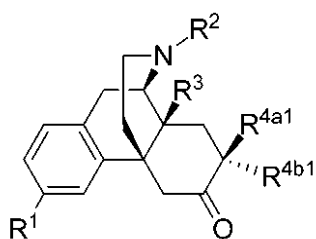
30

を有する、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 6】

式 V - A :

【化 1 0 8】



40

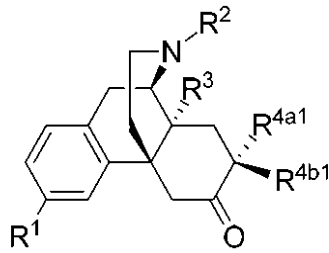
50

を有する、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 7】

式 VI - A :

【化 1 0 9】



VI-A

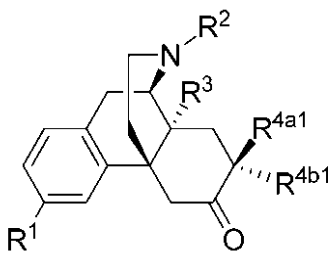
10

を有する、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 8】

式 VII - A :

【化 1 1 0】



VII-A

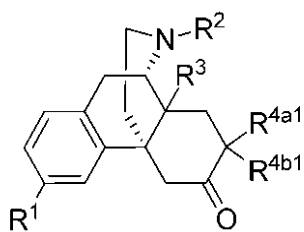
20

を有する、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 9】

式 VIII - A :

【化 1 1 1】



VIII-A

30

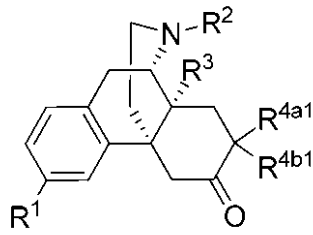
を有する、請求項 1 または 2 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 10】

式 IX - A :

40

【化 1 1 2】



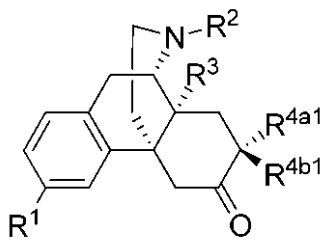
IX-A

を有する、請求項 1、2 および 9 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。 10

【請求項 1 1】

式 X - A :

【化 1 1 3】



X-A

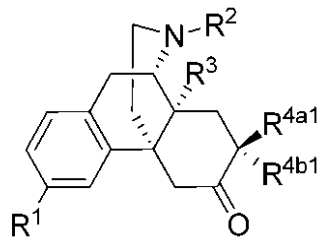
20

を有する、請求項 1、2、9 および 10 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 2】

式 X I - A :

【化 1 1 4】



XI-A

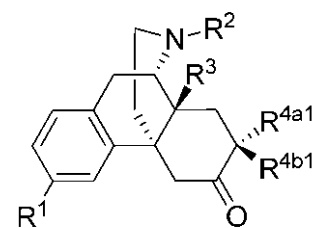
30

を有する、請求項 1、2、9 および 10 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 3】

式 X I I - A :

【化 1 1 5】



XII-A

40

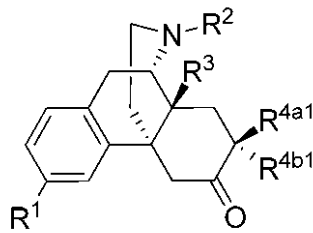
を有する、請求項 1、2、9 および 10 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 4】

50

式 X I I I - A :

【化 1 1 6】



XIII-A

を有する、請求項 1、2、9 および 10 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

10

【請求項 15】

R<sup>1</sup> が水素、OH、ハロ、シアノ、カルボキシ、もしくはアミノカルボニルであるか、またはアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、もしくはアルキニルオキシ（これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニル）からなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で場合によって置換されており、前記アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または 3 つの、独立して選択される R<sup>1 1 a</sup> 基で場合によって置換されている）である、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

20

【請求項 16】

R<sup>1</sup> が OH または非置換の C<sub>1</sub> - 6 アルコキシである、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 17】

R<sup>2</sup> が水素またはカルボキサミドである、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 18】

R<sup>2</sup> が、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル、（ヘテロシクロ）アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、（アリールアルコキシ）カルボニル、または（ヘテロアリールアルコキシ）カルボニルであり、これらのうちのいずれかが、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で場合によって置換されており、前記アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルが、1、2、または 3 つの、独立して選択される R<sup>1 1 a</sup> 基で場合によって置換されている、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

30

40

【請求項 19】

R<sup>2</sup> が、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - 4 アルキル、ハロ、ハロ（C<sub>1</sub> - 4）アルキル、アミノ、C<sub>1</sub> - 4 アルキルアミノ、ジ（C<sub>1</sub> - 4）アルキルアミノ、カルボキシ、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、および C<sub>1</sub> - 4 アルコキシカルボニルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で場合によって置換されている C<sub>3</sub> - 7（シクロアルキル）（C<sub>1</sub> - 4）アルキルまたは C<sub>3</sub> - 7（シクロアルケニル）（C<sub>1</sub> - 4）アルキルである、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 20】

50



$R^2$  が、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$  アルキル、ハロ、ハロ ( $C_{1-4}$ ) アルキル、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ ( $C_{1-4}$ ) アルキルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-4}$  アルコキシ、および  $C_{1-4}$  アルコキシカルボニルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で場合によって置換されているシクロプロピル ( $C_{1-4}$ ) アルキル、シクロブチル ( $C_{1-4}$ ) アルキル、シクロペンチル ( $C_{1-4}$ ) アルキル、またはシクロヘキシル ( $C_{1-4}$ ) アルキルである、請求項 1 から 19 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 21】

$R^2$  がシクロプロピルメチルである、請求項 1 から 20 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

10

【請求項 22】

$R^3$  が水素である、請求項 1 から 21 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 23】

$R^3$  がヒドロキシである、請求項 1 から 21 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 24】

$R^{4a1}$  が  $C_3 \sim C_6$  アルキルである、請求項 1 から 23 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

20

【請求項 25】

$R^{4a1}$  がアリールアルキルである、請求項 1 から 23 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 26】

$R^{4a1}$  が (シクロアルキル) アルキルである、請求項 1 から 23 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 27】

$R^{4a1}$  が  $C_3 \sim C_6$  アルコキシである、請求項 1 から 23 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 28】

$R^{4a1}$  がアラキルオキシである、請求項 1 から 23 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

30

【請求項 29】

$R^{4a1}$  が  $N(H)COR^{4c}$  である、請求項 1 から 23 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 30】

$R^{4c}$  がアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリールアルキル、またはアリールである、請求項 1 から 23 および 29 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 31】

$R^{4a1}$  が  $-CH_2C(=O)NR^{4d}R^{4e}$  である、請求項 1 から 23 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

40

【請求項 32】

$R^{4d}$  および  $R^{4e}$  が、これらが結合している窒素原子と一緒に 4 ~ 8 員のヘテロシクロを形成し、前記ヘテロシクロが、アルキル、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アミノカルボニル、アリールアルキル、およびアリールからなる群からそれぞれ独立して選択される 1 または 2 つの置換基で場合によって置換されており、前記アルキル、アリールアルキル、およびアリールが、1、2、または 3 つの、独立して選択される  $R^{11a}$  基で場合によって置換されている、請求項 1 から 23 および 31 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

50

## 【請求項 3 3】

R<sup>4 d</sup> および R<sup>4 e</sup> が、これらが結合している窒素原子と一緒にあって 5 または 6 員のヘテロシクロを形成し、前記ヘテロシクロが、アルキル、アリアルアルキル、およびアリアルからなる群から独立して選択される 1 つの置換基で場合によって置換されており、前記アルキル、アリアルアルキル、およびアリアルが、1、2、または 3 つの、独立して選択される R<sup>1 1 a</sup> 基で場合によって置換されている、請求項 1 から 2 3、および 3 1 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 3 4】

R<sup>4 d</sup> が、アルキル、アリアルアルキル、またはアリアルであり、これらのうちのいずれかが、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で場合によって置換されており、前記アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルが、1、2、または 3 つの、独立して選択される R<sup>1 1 a</sup> 基で場合によって置換されており、R<sup>4 e</sup> が水素である、請求項 1 から 2 3 および 3 1 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

10

## 【請求項 3 5】

R<sup>4 a 1</sup> が -N(H)SO<sub>2</sub>R<sup>4 f</sup> である、請求項 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

20

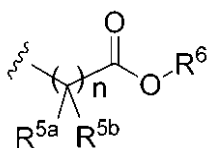
## 【請求項 3 6】

R<sup>4 f</sup> が、アルキルまたはアリアルであり、前記アリアルが、1、2、または 3 つの、独立して選択される R<sup>1 1 a</sup> 基で場合によって置換されている、請求項 1 から 2 3、および 3 5 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 3 7】

R<sup>4 a 1</sup> が、

## 【化 1 1 7】



30

である、1 から 2 3 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 3 8】

R<sup>5 a</sup> および R<sup>5 b</sup> がそれぞれ水素である、請求項 1 から 2 3 および 3 7 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 3 9】

n が 1 である、請求項 1 から 2 3、3 7 および 3 8 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

40

## 【請求項 4 0】

R<sup>6</sup> が、水素および C<sub>1-4</sub> アルキルからなる群から選択される、請求項 1 から 2 3 および 3 7 から 3 9 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 4 1】

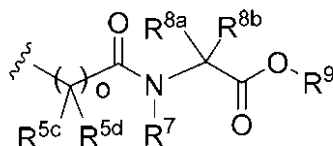
R<sup>6</sup> が水素である、請求項 1 から 2 3 および 3 7 から 4 0 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 4 2】

R<sup>4 a 1</sup> が、

50

## 【化 1 1 8】



である、請求項 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 4 3】

R<sup>5c</sup> および R<sup>5d</sup> がそれぞれ水素である、請求項 1 から 2 3 および 4 2 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

10

## 【請求項 4 4】

o が 1 である、請求項 1 から 2 3、4 2 および 4 3 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 4 5】

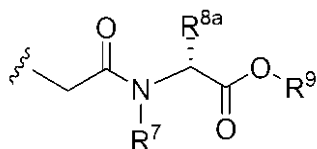
R<sup>8b</sup> が水素である、請求項 1 から 2 3 および 4 2 から 4 4 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 4 6】

R<sup>4a</sup> が、

## 【化 1 1 9】

20



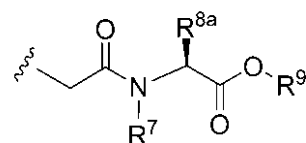
である、請求項 1 から 2 3 および 4 2 から 4 5 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 4 7】

R<sup>4a</sup> が、

## 【化 1 2 0】

30



である、請求項 1 から 2 3 および 4 2 から 4 6 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 4 8】

R<sup>8a</sup> が、水素または C<sub>1</sub> - 4 アルキルであり、前記アルキルが、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1 または 2 つの置換基で場合によって置換されており、前記アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルが、1、2、または 3 つの、独立して選択される R<sup>1</sup> 基で場合によって置換されている、請求項 1 から 2 3 および 4 2 から 4 7 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

40

## 【請求項 4 9】

R<sup>7</sup> が水素である、請求項 1 から 2 3、4 2 および 4 7 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 5 0】

50

R<sup>7</sup> および R<sup>8 a</sup> が、これらが結合している原子と一緒にあって5員のヘテロシクロを形成する、請求項1から23および43から48のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

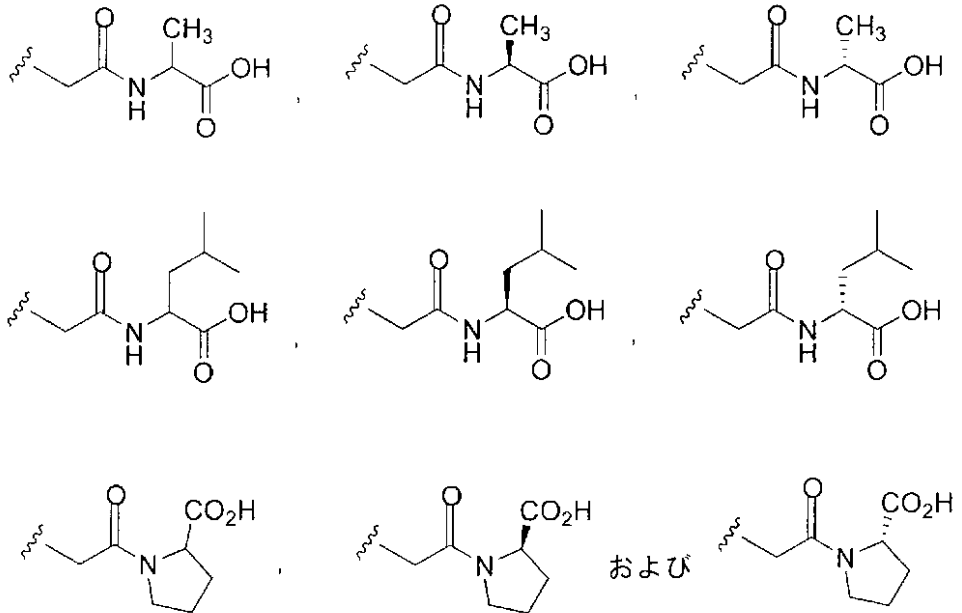
【請求項51】

R<sup>9</sup> が水素である、請求項1から23および43から48のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項52】

R<sup>4 a 1</sup> が、

【化121】



10

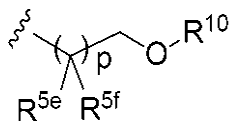
20

からなる群から選択される、請求項1から23および43から48のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項53】

R<sup>4 a 1</sup> が、

【化122】



30

である、請求項1から23のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項54】

R<sup>5 e</sup> および R<sup>5 f</sup> がそれぞれ水素である、請求項1から23および53のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

40

【請求項55】

p が1である、請求項1から23、53および54に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項56】

R<sup>10</sup> が水素であるか、またはアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、もしくはアリールアルキル（これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つ

50

の置換基で場合によって置換されており、前記アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または3つの、独立して選択される  $R^{11a}$  基で場合によって置換されている) である、請求項1から23および53から55のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

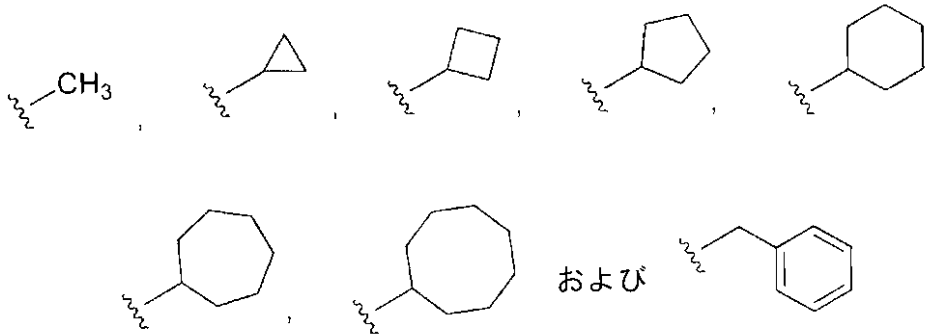
【請求項57】

$R^{10}$  が水素である、請求項1から23および53から56のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項58】

$R^{10}$  が、

【化123】



10

20

からなる群から選択される、請求項1から23および53から56のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

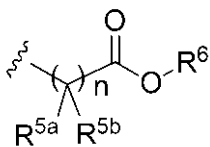
【請求項59】

$R^{4b1}$  が水素である、請求項1から58のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項60】

$R^{4b1}$  が、

【化124】



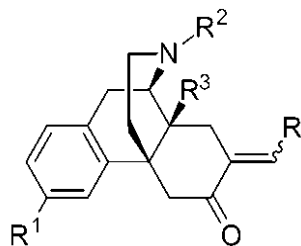
30

である、請求項1から58のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項61】

式XIV:

【化125】



XIV

40

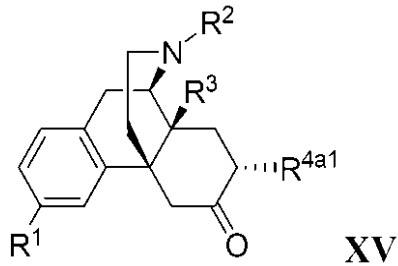
(式中、Rは、水素、アルキル、またはシクロアルキルである)を有する、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物。

【請求項62】

式XV:

50

## 【化 1 2 6】

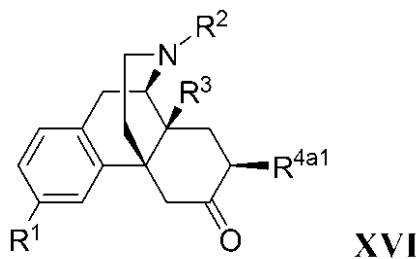


を有する、請求項 1 から 5、7 および 15 から 59 のいずれか一項に記載の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物。 10

## 【請求項 6 3】

式 X V I :

## 【化 1 2 7】



20

を有する、請求項 1 から 4、6、8 および 15 から 59 のいずれか一項に記載の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物。

## 【請求項 6 4】

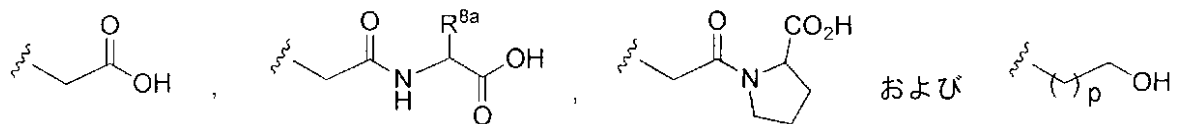
$R^1$  が、OH およびメトキシからなる群から選択され、 $R^2$  が、 $-CH_3$  および  $-CH_2$  (シクロプロピル) からなる群から選択され、 $R^3$  が、水素および OH からなる群から選択される、請求項 6 2 または 6 3 に記載の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物。

## 【請求項 6 5】

$R^{4a1}$  が、 $C_3 \sim C_6$  アルキル、(シクロアルキル)アルキル、 $C_3 \sim C_6$  アルコキシ、アラルキルオキシ、 $-N(H)COR^{4c}$ 、 $-CH_2C(=O)NR^{4d}R^{4e}$ 、 $-N(H)SO_2R^{4f}$ 、

30

## 【化 1 2 8】



からなる群から選択される、請求項 6 2 および 6 3 のいずれか一項に記載の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物。 40

## 【請求項 6 6】

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

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

(4bR, 7S, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 7, 8a - ジヒドロキシ - 3 - メトキシ - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミ 50



- (4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 7 - (2 - (ベンジルオキシ)エチル) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;
- (4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエチル) - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;
- (4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 7 - (2 - (ベンジルオキシ)エチル) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 11 - メチル - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;
- (4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 7 - (2 - ヒドロキシエチル) - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;
- (4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 3 - (ベンジルオキシ) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 8 a - ヒドロキシ - 7 - (2 - ヒドロキシエチル) - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;
- エチル2 - ((4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)アセテート;
- 2 - ((4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)酢酸;
- 2 - ((4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)酢酸;
- (4 b R, 8 a S, 9 R, E) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 7 - (3 - メチルブチリデン) - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;
- (4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 7 - イソペンチル - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;
- (4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 7 - (シクロペンチルメチル) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;
- (4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 7 - (2 - メチルブチル) - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;
- (4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 7 - ブチル - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;
- (4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 7 - ネオペンチル - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;
- (4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 7 - イソブチル - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;
- (4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 7 - (シクロヘキシルメチル) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;
- (4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 7 - ベンジル - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミ



- ノエタノ)フェナントレン - 6 (7H) - オン ;  
 (4bS, 7S, 8aR, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 7 - イソプロピル  
 - 3 - メトキシ - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタ  
 ノ)フェナントレン - 6 (7H) - オン ;  
 (4bS, 7S, 8aR, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3 - ヒドロキシ -  
 7 - イソプロピル - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエ  
 タノ)フェナントレン - 6 (7H) - オン ;  
 (4bS, 7R, 8aR, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3 - ヒドロキシ -  
 7 - イソプロピル - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエ  
 タノ)フェナントレン - 6 (7H) - オン ;  
 (2 - ((4bR, 7R, 8aS, 9R) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6  
 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタ  
 ノ)フェナントレン - 7 - イル)アセチル) - L - アラニン ;  
 (4bR, 7R, 8aS, 9R) - 8a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 11 - メチル - 7  
 - (2 - オキソ - 2 - (ピペリジン - 1 - イル)エチル) - 8, 8a, 9, 10 - テトラ  
 ヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7H) - オン ;  
 (4bR, 7R, 8aS, 9R) - 8a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 11 - メチル - 7  
 - (2 - オキソ - 2 - (ピロリジン - 1 - イル)エチル) - 8, 8a, 9, 10 - テトラ  
 ヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7H) - オン ;  
 (4bR, 7R, 8aS, 9R) - 8a - ヒドロキシ - 7 - (2 - (4 - ヒドロキシピペ  
 リジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 3 - メトキシ - 11 - メチル - 8, 8a, 9  
 , 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7H  
 ) - オン ;  
 (4bR, 7R, 8aS, 9R) - 8a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 11 - メチル - 7  
 - (2 - モルホリノ - 2 - オキソエチル) - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H -  
 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7H) - オン ;  
 (4bR, 7R, 8aS, 9R) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 7 - (2 -  
 オキソ - 2 - (ピペリジン - 1 - イル)エチル) - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ -  
 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7H) - オン ;  
 (4bR, 7R, 8aS, 9R) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 7 - (2 - (4 - ヒドロキシ  
 シピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 11 - メチル - 8, 8a, 9, 10 -  
 テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7H) - オン  
 ;  
 2 - ((4bR, 7R, 8aS, 9R) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 -  
 オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタ  
 ノ)フェナントレン - 7 - イル) - N - イソブチルアセトアミド ;  
 N - ベンジル - 2 - ((4bR, 7R, 8aS, 9R) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 11  
 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b -  
 (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)アセトアミド ;  
 N - (シクロプロピルメチル) - 2 - ((4bR, 7R, 8aS, 9R) - 3, 8a - ジ  
 ヒドロキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ -  
 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)アセトアミド ;  
 2 - ((4bR, 7R, 8aS, 9R) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 -  
 オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタ  
 ノ)フェナントレン - 7 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル)アセトアミド ;  
 2 - ((4bR, 7R, 8aS, 9R) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 -  
 オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタ  
 ノ)フェナントレン - 7 - イル) - N - (3 - ヒドロキシプロピル)アセトアミド ;  
 2 - ((4bR, 7R, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a -  
 ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4

10

20

30

40

50

- b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル)アセトアミド ;
- 2 - ((4bR, 7R, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル) - N - (3 - ヒドロキシプロピル)アセトアミド ;
- (4bR, 7R, 8aS, 9R) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7H) - オン ;
- (4bR, 7R, 8aS, 9R) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 7 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7H) - オン ;
- (4bR, 7R, 8aS, 9R) - 7 - (2 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7H) - オン ;
- (4bR, 7R, 8aS, 9R) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 2 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル)エチル) - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7H) - オン ;
- (4bR, 7R, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 7 - (2 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7H) - オン ;
- (4bR, 7R, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 7 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7H) - オン ;
- (4bR, 7R, 8aS, 9R) - 7 - (2 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7H) - オン ;
- (4bR, 7R, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 7 - (2 - オキソ - 2 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル)エチル) - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7H) - オン ;
- N - ((4bR, 7S, 8aS, 9R) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)アセトアミド ;
- N - ((4bR, 7S, 8aS, 9R) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)プロピオンアミド ;
- N - ((4bR, 7S, 8aS, 9R) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)イソブチルアミド ;
- N - ((4bR, 7S, 8aS, 9R) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)ピバルアミド ;
- N - ((4bR, 7S, 8aS, 9R) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル) - 4 - メチルペンタンアミド ;
- N - ((4bR, 7S, 8aS, 9R) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 -

オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル) - 5 - メチルヘキサナムド;

N - ((4bR, 7S, 8aS, 9R) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)シクロヘキサカルボキサミド;

((4bS, 7S, 8aR, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3 - ヒドロキシ - 7 - イソペンチル - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6(7H) - オン;

((4bS, 7S, 8aR, 9R) - 7 - (シクロペンチルメチル) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3 - ヒドロキシ - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6(7H) - オン;

((4bR, 7S, 8aS, 9R) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 7 - イソペンチル - 11 - メチル - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6(7H) - オン;

((4bS, 7S, 8aR, 9R) - 7 - (シクロペンチルメチル) - 3 - ヒドロキシ - 11 - メチル - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6(7H) - オン;

N - ((4bR, 7S, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)メタンスルホンアミド;

N - ((4bR, 7S, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)ペリジン - 4 - カルボキサミド;

および

N - ((4bR, 7S, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル) - 2 - (ジメチルアミノ)アセトアミド

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物。

【請求項67】

エチル 2 - ((4bR, 7R, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 8a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)アセテート;

2 - ((4bR, 7R, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 8a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)酢酸;

2 - ((4bR, 7R, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)酢酸;

2, 2' - ((4bR, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 8a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7, 7 - ジイル)二酢酸;

2, 2' - ((4bR, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7, 7 - ジイル)二酢酸;

(S) - 2 - (2 - ((4bR, 7R, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 8a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)アセトアミド)プロパン酸;

10

20

30

40

50

(S) - 2 - (2 - ((4bR, 7R, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)アセトアミド)プロパン酸;

(S) - 1 - (2 - ((4bR, 7R, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 8a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)アセチル)ピロリジン - 2 - カルボン酸;

(S) - 1 - (2 - ((4bR, 7R, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)アセチル)ピロリジン - 2 - カルボン酸;

(S) - 2 - (2 - ((4bR, 7R, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 8a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)アセトアミド) - 4 - メチルペンタン酸;

(S) - 2 - (2 - ((4bR, 7R, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)アセトアミド) - 4 - メチルペンタン酸

からなる群から選択される、請求項 2 に記載の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物。

【請求項 68】

請求項 1 から 67 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物と、1 種または複数の薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 69】

患者における 1 種または複数のオピオイド受容体の調節に応答する障害を治療または予防する方法であって、請求項 1 から 67 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の有効量を、このような治療または予防を必要とする患者に投与することを含む、方法。

【請求項 70】

前記障害が  $\mu$  - オピオイド受容体もしくは  $\delta$  - オピオイド受容体の調節、またはこれらの組合せの調節に応答する、請求項 69 に記載の方法。

【請求項 71】

前記障害が  $\delta$  - オピオイド受容体の調節に応答する、請求項 69 または 70 に記載の方法。

【請求項 72】

前記障害が疼痛である、請求項 69 から 71 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 73】

患者における疼痛、便秘、下痢、掻痒症、嗜癮障害、アルコール中毒の禁断症状または薬物中毒の禁断症状を治療または予防する方法であって、請求項 1 から 67 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の有効量を、このような治療または予防を必要とする患者に投与することを含む、方法。

【請求項 74】

疼痛を治療するためのものである、請求項 73 に記載の方法。

【請求項 75】

前記疼痛が急性疼痛、慢性疼痛または外科疼痛である、請求項 73 または 74 に記載の方法。

【請求項 76】

前記疼痛が慢性疼痛である、請求項 74 から 75 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 77】

前記慢性疼痛が神経障害性疼痛、術後疼痛、または炎症性疼痛である、請求項 76 に記載の方法。

## 【請求項 78】

患者において 1 種または複数のオピオイド受容体を調節する方法であって、請求項 1 から 67 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の有効量を患者に投与することを含む、方法。

## 【請求項 79】

$\mu$  - もしくは  $\delta$  - オピオイド受容体が調節されるか、または  $\mu$  - および  $\delta$  - オピオイド受容体の両方が調節される、請求項 78 に記載の方法。

10

## 【請求項 80】

患者における 1 種または複数のオピオイド受容体の調節に应答する障害の治療または予防における使用のための、請求項 1 から 67 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 81】

前記障害が、 $\mu$  - オピオイド受容体もしくは  $\delta$  - オピオイド受容体の調節、またはこれらの組合せの調節に应答する、請求項 80 に記載の化合物。

## 【請求項 82】

前記障害が、 $\delta$  - オピオイド受容体の調節に应答する、請求項 80 または 81 に記載の化合物。

20

## 【請求項 83】

前記障害が疼痛である、請求項 80 から 82 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 84】

患者における疼痛、便秘、下痢、掻痒症、嗜癮障害、アルコール中毒の禁断症状または薬物中毒の禁断症状の治療または予防における使用のための請求項 1 から 67 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 85】

前記使用が、疼痛の治療または予防のためである、請求項 84 に記載の化合物。

## 【請求項 86】

前記疼痛が急性疼痛、慢性疼痛または外科疼痛である、請求項 84 または 85 に記載の化合物。

30

## 【請求項 87】

前記慢性疼痛が神経障害性疼痛、術後疼痛、または炎症性疼痛である、請求項 86 に記載の化合物。

## 【請求項 88】

患者における 1 種または複数のオピオイド受容体の調節における使用のための請求項 1 から 67 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 89】

$\mu$  - もしくは  $\delta$  - オピオイド受容体が調節されるか、または  $\mu$  - および  $\delta$  - オピオイド受容体の両方が調節される、請求項 88 に記載の化合物。

40

## 【請求項 90】

1 種または複数のオピオイド受容体の調節に应答する障害を治療または予防するための医薬品の製造における、請求項 1 から 67 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用。

## 【請求項 91】

前記障害が、 $\mu$  - オピオイド受容体もしくは  $\delta$  - オピオイド受容体の調節、またはこれらの組合せの調節に应答する、請求項 90 に記載の使用。

## 【請求項 92】

前記障害が  $\delta$  - オピオイド受容体の調節に应答する、請求項 90 または 91 に記載の使

50

用。

【請求項 9 3】

前記障害が疼痛である、請求項 9 0 から 9 2 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 9 4】

疼痛、便秘、下痢、掻痒症、嗜癲障害、アルコール中毒の禁断症状または薬物中毒の禁断症状を治療または予防するための医薬品の製造における、請求項 1 から 6 7 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項 9 5】

疼痛を治療または予防するためのものである、請求項 9 4 に記載の使用。

【請求項 9 6】

前記疼痛が急性疼痛、慢性疼痛または外科疼痛である、請求項 9 4 または 9 5 に記載の使用。

【請求項 9 7】

前記慢性疼痛が神経障害性疼痛、術後疼痛、または炎症性疼痛である、請求項 9 6 に記載の使用。

【請求項 9 8】

1 種または複数のオピオイド受容体を調節するための医薬品の製造における、請求項 1 から 6 7 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項 9 9】

$\mu$  - もしくは  $\delta$  - オピオイド受容体が調節されるか、または  $\mu$  - および  $\delta$  - オピオイド受容体の両方が調節される、請求項 9 8 に記載の使用。

【請求項 1 0 0】

医薬品としての使用のための、請求項 1 から 6 7 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 0 1】

$^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、または  $^{14}\text{C}$  で放射標識した、請求項 1 から 6 7 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 0 2】

請求項 1 0 1 に記載の放射標識した化合物を使用して、オピオイド受容体への結合能力について候補化合物をスクリーニングする方法であって、a) 固定濃度の放射標識した化合物を受容体に導入することによって錯体を形成するステップと、b) 候補化合物を用いて錯体を滴定するステップと、c) 候補化合物の前記受容体への結合を測定するステップとを含む、方法。

【請求項 1 0 3】

医薬組成物を調製する方法であって、請求項 1 から 6 7 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の治療有効量を、薬学的に許容される担体と混和するステップを含む、方法。

【請求項 1 0 4】

請求項 1 から 6 7 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の有効量を含有する滅菌容器と、療法的使用のための使用説明書とを含むキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本出願は医薬品化学分野のものである。本出願は、新規の置換モルフィナン誘導体、これらの化合物のうちのいずれかを含む医薬組成物、およびこれらの使用に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

疼痛は、患者が医師の忠告や治療を求める最も一般的な症状である。急性疼痛が通常自

10

20

30

40

50

己限定性であるのに対して、慢性疼痛は3カ月以上続く可能性があり、患者の人格、ライフスタイル、機能的な能力および全体の生活の質に著しい変化をもたらす可能性がある（K. M. Foley、Pain、Cecil Textbook of Medicine、100-107、J. C. BennettおよびF. Plum編、第20版、1996年）。

#### 【0003】

疼痛は従来より、非オピオイド性鎮痛剤（例えばアセチルサリチル酸、コリンマグネシウムトリサリチル酸、アセトアミノフェン、イブプロフェン、フェノプロフェン、ジフルニサルまたはナプロキセン）、またはオピオイド性鎮痛剤（例えばモルヒネ、ヒドロモルホン、メサドン、レボルファノール、フェンタニル、オキシコドン、オキシモルホンまたはブプレノルフィン）のいずれかを投与することにより対処されてきた。

10

#### 【0004】

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

20

#### 【0005】

カッパ（ $\kappa$ ）オピオイド受容体アゴニストは、疼痛の治療のための既存の鎮痛剤に対する代替形態として評価されてきた。中枢に浸透する $\kappa$ アゴニストは、持続痛、炎症性疼痛および神経障害性疼痛の従来の前臨床アッセイにおいて抗侵害受容性作用を生じる（Vanderaah et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 310:326-333 (2004); Negus et al., Psychopharmacology (Berl) 210:149-159 (2010)）。しかし、中枢に浸透する $\kappa$ アゴニストはまた望ましくない副作用、例えば、鎮静作用および精神異常作用などを生成する（Pande et al., Clin. Neuropharmacol. 19:92-97 (1996); Pande et al., Clin. Neuropharmacol. 19:451-456 (1996); およびWadenberg, CNS Drug Rev. 9:187-198 (2003)）。

30

#### 【0006】

血液脳障壁を容易に横断しないオピオイド受容体アゴニストは、末梢に制限され、全身投与後、中枢神経系への分布が不十分である。このような化合物は、末梢性オピオイド受容体、例えば、末梢性 $\mu$ -オピオイド受容体などに作用することによって無痛を生成する能力を保持するが、中枢媒介性の副作用を生じるこれらの効力は減少する。

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

40

#### 【0007】

オピオイド受容体に作用することによって働く有効な鎮痛剤に対する必要性が存在する。末梢性オピオイド受容体に作用することによって働く鎮痛剤に対する必要性もまた存在する。中枢性オピオイド受容体に作用することによって働く鎮痛剤に対する必要性もまた存在する。 $\mu$ -オピオイド受容体に作用することによって働く鎮痛剤に対する必要性もまた存在する。末梢性 $\mu$ -オピオイド受容体に作用することによって働く鎮痛剤に対する必要性もまた存在する。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0008】

一態様では、本発明の開示は、以下の式 I ~ XII、I ~ X、I - A ~ XII

50

- A、XIV～XVIで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供し、これらは本明細書で「本発明の化合物」と総合的に呼ばれる（それぞれが本明細書中でこれより以下において「本発明の化合物」と個々に呼ばれる）。

【0009】

別の態様では、本開示は、合成中間体としての使用のための本発明の化合物を提供する。

【0010】

別の態様では、本発明の開示は、1種または複数のオピオイド受容体のモジュレーターとしての本発明の化合物の使用を提供する。具体的には、本発明の開示は、 $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\kappa$  および/またはORL-1オピオイド受容体のモジュレーターとして、特に $\mu$ および/または $\delta$ オピオイド受容体のモジュレーターとしての本発明の化合物の使用を提供する。

10

【0011】

別の態様では、本発明の開示は、患者における1種または複数のオピオイド受容体の調節に応答する障害を治療または予防する方法であって、本発明の化合物の有効量をこの患者に投与することを含む方法を提供する。

【0012】

別の態様において、本発明の開示は、疼痛を治療もしくは予防するための鎮痛剤としての、またはアルコール中毒もしくは薬物中毒の禁断症状を治療もしくは予防するための薬剤としての、または嗜癮障害を治療もしくは予防するための薬剤としての、または掻痒状態を治療するための薬剤としての、または便秘を治療もしくは予防するための薬剤としての、または下痢を治療もしくは予防する薬剤としての、本発明の化合物の使用を提供する（疼痛、アルコールの禁断症状、薬物の禁断症状、嗜癮障害、掻痒症、便秘、および下痢のそれぞれが「状態」である）。

20

【0013】

本発明は、状態を治療または予防する方法であって、本発明の化合物の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む方法をさらに提供する。特定の実施形態では、この状態は、疼痛（急性疼痛、慢性疼痛（これらに制限されないが、神経障害性疼痛、術後疼痛、および炎症性疼痛が挙げられる）、および外科疼痛を含む）である。本発明の化合物は特に慢性疼痛を治療または予防するのに有用である。

【0014】

別の態様では、本発明の開示は、本発明の化合物の治療有効量と1種または複数の薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を提供する。このような組成物は、患者における状態を治療または予防するのに有用である。

30

【0015】

別の態様において、本発明の開示は、1種または複数のオピオイド受容体の調節に応答する障害の治療または予防における使用のための本発明の化合物を提供する。好ましくは、障害は、 $\mu$ -オピオイド受容体もしくは $\delta$ -オピオイド受容体の調節、またはこれらの組合せの調節に応答する。

【0016】

別の態様において、本発明の開示は、前記調節を必要とする患者において1種または複数のオピオイド受容体を調節する方法であって、本発明の化合物のオピオイド受容体調節量を患者に投与することを含む方法を提供する。

40

【0017】

別の態様において、本発明の開示は、前記治療または予防を必要とする患者における1種または複数の状態の治療または予防における使用のための本発明の化合物を提供する。

【0018】

別の態様において、本発明の開示は、患者における疼痛、例えば、急性疼痛、慢性疼痛（これらに限定されないが、神経障害性疼痛、術後疼痛、および炎症性疼痛を含む）、または外科疼痛などの治療もしくは予防における使用のための本発明の化合物を提供する。

【0019】

50



別の態様において、本発明の開示は、患者における1種または複数のオピオイド受容体の調節における使用のための本発明の化合物を提供する。

【0020】

別の態様において、本発明の開示は、1種または複数のオピオイド受容体の調節にตอบสนองする障害を治療または予防するための医薬品の製造における本発明の化合物の使用を提供する。

【0021】

別の態様において、本発明の開示は、患者において1種または複数のオピオイド受容体を調節するための医薬品の製造における本発明の化合物の使用を提供する。好ましくは、 $\mu$ -もしくは $\delta$ -オピオイド受容体が調節されるか、または $\mu$ -および $\delta$ -受容体の両方が調節される。

10

【0022】

別の態様において、本発明の開示は、医薬品としての使用のための本発明の化合物を提供する。

【0023】

別の態様では、本発明の開示は、患者における状態を治療または予防するための医薬品の製造における本発明の化合物の使用を提供する。

【0024】

別の態様では、本発明の開示は、患者における疼痛、例えば、急性疼痛、慢性疼痛、または外科疼痛などの治療または予防のための医薬品の製造における本発明の化合物の使用を提供する。

20

【0025】

別の態様において、本発明の開示は、1種または複数のオピオイド受容体の調節にตอบสนองする障害を治療または予防するための本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0026】

本発明は、医薬組成物を調製するための方法であって、本発明の化合物および薬学的に許容される担体を混和することによって、医薬組成物を形成するステップを含む方法をさらに提供する。

【0027】

別の態様において、本発明は、放射標識した本発明の化合物、特に $^1\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、および $^{14}\text{C}$ で放射標識した本発明の化合物、ならびにスクリーニングアッセイにおいてオピオイド受容体への結合を検出するための放射リガンドとしてのこのような化合物の使用を提供する。

30

【0028】

別の態様では、本発明はオピオイド受容体への結合能力について候補化合物をスクリーニングするための方法であって、a)放射標識した化合物の受容体への結合を可能にする条件下で、固定濃度の放射標識した本発明の化合物を受容体に導入することによって錯体を形成するステップと、b)候補化合物を用いてこの錯体を滴定するステップと、c)候補化合物の前記受容体への結合を測定するステップとを含む方法を提供する。

【0029】

さらなる態様では、本発明は、本発明の化合物の有効量を含む滅菌容器と、療法的使用のための使用説明書とを含むキットに関する。

40

【0030】

本開示の追加的实施形態および利点は、一部以下に続く記載において記述され、この記載から導かれることになり、または本開示の実施により分かり得る。本開示の実施形態および利点は、添付の特許請求の範囲において特に指摘されている要素および組合せを用いて、実現および達成されることになる。

【0031】

前述の概要および以下の詳細な説明は両方とも、例示的なものであり、説明のためのみのものであり、特許請求されている通りの本発明を限定するものではないことを理解され

50

たい。

【発明を実施するための形態】

【0032】

本発明の特定の化合物は、1つまたは複数のオピオイド受容体、例えば、 $\mu$ 、 $\kappa$ 、 $\delta$ 、またはORL-1の薬学的反応を、中心からまたは末梢からのいずれかにより、またはこれら両方から調節するのに有用である。薬学的反応は、化合物が、1つまたは複数の受容体を刺激する（刺激する）または阻害する（拮抗する）ことのいずれかに起因し得る。本発明の特定の化合物は、1つまたは複数のオピオイド受容体に拮抗し、1つまたは複数の他の受容体も刺激し得る。アゴニスト活性を有する本発明の化合物は、完全または部分アゴニストのいずれかであってよい。本発明のある化合物はまた合成中間体としても有用である。

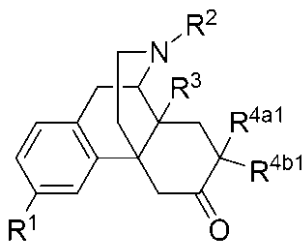
10

【0033】

一実施形態では、本発明の化合物は、式I-A：

【0034】

【化1】



I-A

20

（式中、

$R^1$  は、水素、OH、ハロ、シアノ、カルボキシ、もしくはアミノカルボニルであるか、またはアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、もしくはアルキニルオキシ（これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されており、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または3つの、独立して選択される $R^{11a}$ 基で場合によって置換されている）であるか、または-O-PG（式中、PGはヒドロキシル保護基である）であり、

30

$R^2$  は、

（a）水素もしくはカルボキサミドであるか、または

（b）アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル、（ヘテロシクロ）アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、（アリールアルコキシ）カルボニル、または（ヘテロアリールアルコキシ）カルボニルであり、これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されており、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または3つの、独立して選択される $R^{11a}$ 基で場合によって置換されており、

40

$R^3$  は、水素、OH、もしくはハロであるか、またはアルコキシ、アルキルアミノ、もしくはジアルキルアミノ（これらのうちのいずれかは、ヒドロキシル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシ

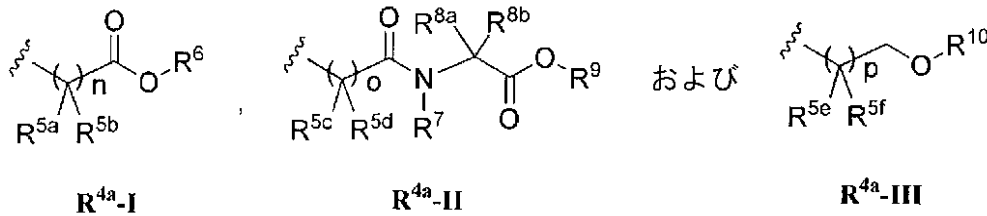
50

カルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されており、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または3つの、独立して選択される $R^{11a}$ 基で場合によって置換されている)であり、

$R^{4a1}$ は、 $C_3 \sim C_6$ アルキル、アリールアルキル、(シクロアルキル)アルキル、 $C_3 \sim C_6$ アルコキシ、アラルキルオキシ、 $-N(H)COR^{4c}$ 、 $-CH_2C(=O)NR^{4d}R^{4e}$ 、 $-N(H)SO_2R^{4f}$ 、

【0035】

【化2】



からなる群から選択され、

$R^{4b1}$ は、水素および $R^{4a-I}$ からなる群から選択されるか、または

$R^{4a1}$ および $R^{4b1}$ は一緒になって、アルケニル、例えば、 $=C(H)CH_3CH(CH_3)$ を形成し、

$R^{4c}$ は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリールアルキル、またはアリールであり、これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されており、アリールおよびシクロアルキルは、1、2、または3つの、独立して選択される $R^{11a}$ 基で場合によって置換されており、

$R^{4d}$ は、水素であるか、またはアルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、もしくはアリール(これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されており、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または3つの、独立して選択される $R^{11a}$ 基で場合によって置換されている)であり、

$R^{4e}$ は、水素であるか、またはヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、もしくは3つの置換基で場合によって置換されているアルキルであるか、あるいは

$R^{4d}$ および $R^{4e}$ は、これらが結合している窒素原子と一緒に4~8員のヘテロシクロを形成し、ヘテロシクロは、アルキル、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アミノカルボニル、アリールアルキル、およびアリールからなる群からそれぞれ独立して選択される1または2つの置換基で場合によって置換されており、アルキル、アリールアルキル、およびアリールは、1、2、または3つの、独立して選択される $R^{11a}$ 基で場合によって置換されており、

$R^{4f}$ は、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、またはアリールであり、これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール

10

20

30

40

50

、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されており、アリールおよびシクロアルキルは、1、2、または3つの、独立して選択される $R^{11a}$ 基で場合によって置換されており、

各 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、および $R^{5f}$ は、水素およびアルキルからなる群から独立して選択され、

$R^6$ は、水素またはアルキルであり、

$R^7$ は、水素またはアルキルであり、

$R^{8a}$ は、水素であるか、またはアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルケニル)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、アリールアルキル、もしくはヘテロアリールアルキル(これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されており、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または3つの、独立して選択される $R^{11a}$ 基で場合によって置換されている)であり、

$R^{8b}$ は、水素もしくはアルキルであり、アルキルは、アルキル、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、およびアミノカルボニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、もしくは3つの置換基で場合によって置換されているか、または

$R^{8a}$ および $R^{8b}$ は、これらが結合している炭素原子と一緒に3~8員のシクロアルキルを形成するか、または

$R^7$ および $R^{8a}$ は、これらが結合している原子と一緒に4~8員のヘテロシクロを形成し、ヘテロシクロは、アルキル、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、およびアミノカルボニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1もしくは2つの置換基で場合によって置換されており、

$R^9$ は、水素またはアルキルであり、

$R^{10}$ は、水素であるか、またはアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルケニル)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、アリールアルキル、もしくはヘテロアリールアルキル(これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されており、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または3つの、独立して選択される $R^{11a}$ 基で場合によって置換されている)であり、

各 $R^{11a}$ は、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、およびアルコキシカルボニルからなる群から独立して選択され、

nは、1、2、または3であり、

oは、1、2、または3であり、

pは、1、2、または3である)

で表される化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物である。

【0036】

別の実施形態では、本発明の化合物は、式I:

【0037】

10

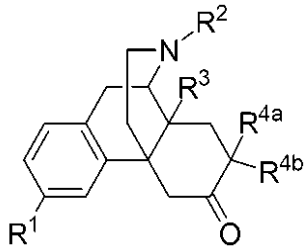
20

30

40

50

## 【化 3】



## I

(式中、

$R^1$  は、水素、OH、ハロ、シアノ、カルボキシ、もしくはアミノカルボニルであるか、またはアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、もしくはアルキニルオキシ（これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で場合によって置換されており、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または 3 つの、独立して選択される  $R^{11}$  基で場合によって置換されている）であるか、または - O - PG（式中、PG はヒドロキシル保護基である）であり、

$R^2$  は、

(a) 水素もしくはカルボキサミドであるか、または

(b) アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルケニル)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、(アリールアルコキシ)カルボニル、または(ヘテロアリールアルコキシ)カルボニルであり、これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で場合によって置換されており、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または 3 つの、独立して選択される  $R^{11}$  基で場合によって置換されており、

$R^3$  は、水素、OH、もしくはハロであるか、またはアルコキシ、アルキルアミノ、もしくはジアルキルアミノ（これらのうちのいずれかは、ヒドロキシル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で場合によって置換されており、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または 3 つの、独立して選択される  $R^{11}$  基で場合によって置換されている）であり、

$R^{4a}$  は、

【0038】

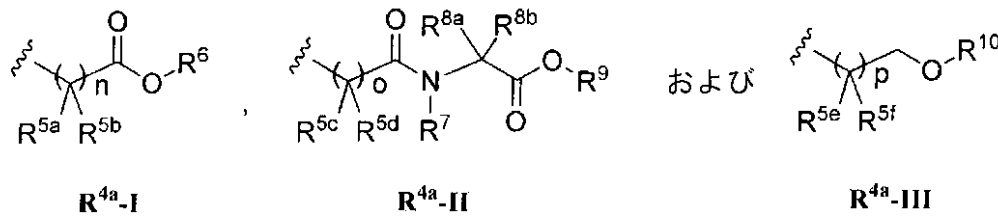
10

20

30

40

## 【化4】



からなる群から選択され、

$R^{4b}$  は、水素および  $R^{4a-I}$  からなる群から選択され、

各  $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、および  $R^{5f}$  は、水素およびアルキルからなる群から独立して選択され、

$R^6$  は、水素またはアルキルであり、

$R^7$  は、水素またはアルキルであり、

$R^{8a}$  は、水素であるか、またはアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルケニル)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、アリールアルキル、もしくはヘテロアリールアルキル(これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されており、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または3つの、独立して選択される  $R^{11}$  基で場合によって置換されている)であり、

$R^{8b}$  は、水素もしくはアルキルであり、アルキルは、アルキル、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、およびアミノカルボニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、もしくは3つの置換基で場合によって置換されているか、または

$R^{8a}$  および  $R^{8b}$  は、これらが結合している炭素原子と一緒に3～8員のシクロアルキルを形成するか、または

$R^7$  および  $R^{8a}$  は、これらが結合している原子と一緒に4～8員のヘテロシクロを形成し、ヘテロシクロは、アルキル、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、およびアミノカルボニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1もしくは2つの置換基で場合によって置換されており、

$R^9$  は、水素またはアルキルであり、

$R^{10}$  は、水素であるか、またはアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルケニル)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、アリールアルキル、もしくはヘテロアリールアルキル(これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されており、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または3つの、独立して選択される  $R^{11}$  基で場合によって置換されている)であり、

各  $R^{11}$  は、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、およびアルコキシカルボニルからなる群から独立して選択され、

10

20

30

40

50

n は、1、2、または3であり、  
 o は、1、2、または3であり、  
 p は、1、2、または3である)

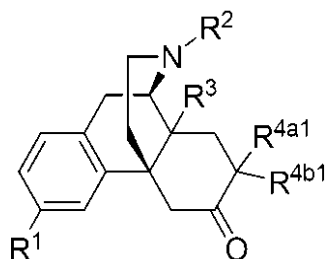
で表される化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物である。

【0039】

別の実施形態では、本発明の化合物は、式II-A:

【0040】

【化5】



II-A

10

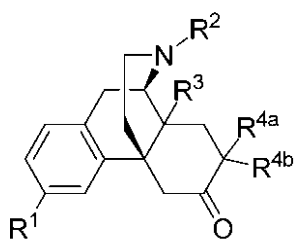
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a1}$ 、および $R^{4b1}$ は式I-Aに関連して上で定義された通りである)で表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0041】

別の実施形態では、本発明の化合物は、式II:

【0042】

【化6】



II

20

30

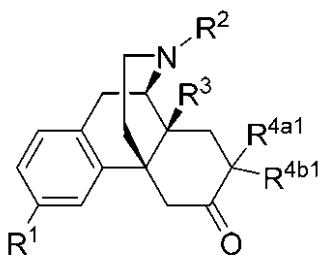
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、および $R^{4b}$ は式Iに関連して上で定義された通りである)で表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0043】

別の実施形態では、本発明の化合物は、式III-A:

【0044】

【化7】



III-A

40

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a1}$ 、および $R^{4b1}$ は式I-Aに関連して上で定義された通りである)で表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

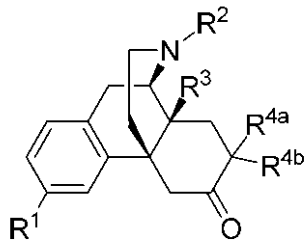
【0045】

別の実施形態では、本発明の化合物は、式III:

50

【0046】

【化8】



III

10

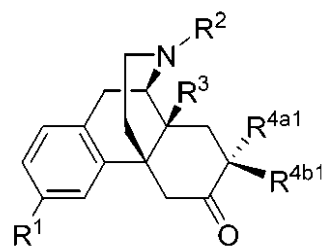
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、および $R^{4b}$ は式Iに関連して上で定義された通りである)で表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0047】

別の実施形態では、本発明の化合物は、式IV-A:

【0048】

【化9】



IV-A

20

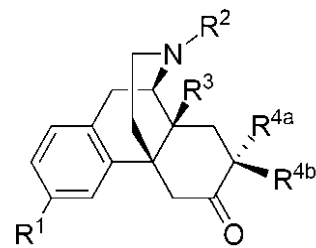
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a1}$ 、および $R^{4b1}$ は式I-Aに関連して上で定義された通りである)で表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0049】

別の実施形態では、本発明の化合物は、式IV:

【0050】

【化10】



IV

30

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、および $R^{4b}$ は式Iに関連して上で定義された通りである)で表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

40

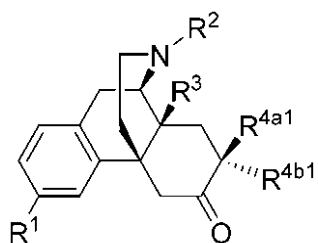
【0051】

別の実施形態では、本発明の化合物は、式V-A:

【0052】



【化 1 1】



V-A

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a1}$ 、および $R^{4b1}$ は式I-Aに関連して上で定義された通りである)で表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

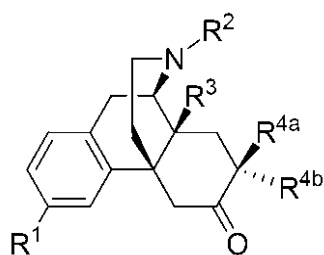
10

【0053】

別の実施形態では、本発明の化合物は、式V:

【0054】

【化 1 2】



V

20

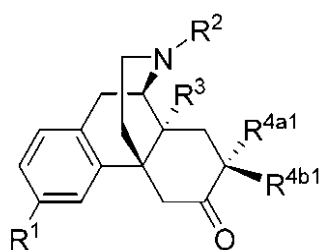
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、および $R^{4b}$ は式Iに関連して上で定義された通りである)で表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0055】

別の実施形態では、本発明の化合物は、式VI-A:

【0056】

【化 1 3】



VI-A

30

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a1}$ 、および $R^{4b1}$ は式I-Aに関連して上で定義された通りである)で表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

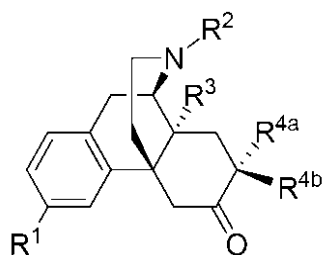
40

【0057】

別の実施形態では、本発明の化合物は、式VI:

【0058】

【化 1 4】



VI

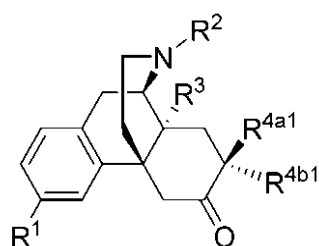
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、および $R^{4b}$ は式Iに関連して上で定義された通りである)で表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。 10

【0059】

別の実施形態では、本発明の化合物は、式VII-A:

【0060】

【化 1 5】



VII-A

20

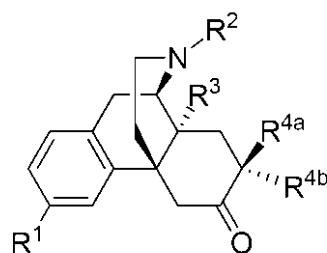
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a1}$ 、および $R^{4b1}$ は式I-Aに関連して上で定義された通りである)で表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0061】

別の実施形態では、本発明の化合物は、式VII:

【0062】

【化 1 6】



VII

30

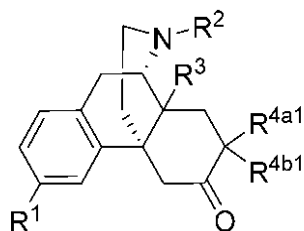
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、および $R^{4b}$ は式Iに関連して上で定義された通りである)で表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。 40

【0063】

別の実施形態では、本発明の化合物は、式VIII-A:

【0064】

【化 17】



VIII-A

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a1}$ 、および $R^{4b1}$ は式I-Aに関連して上で定義された通りである)で表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

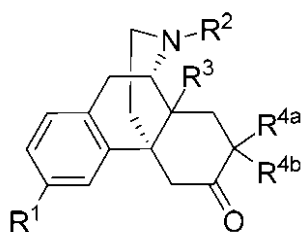
10

【0065】

別の実施形態では、本発明の化合物は、式VII I I I :

【0066】

【化 18】



VIII

20

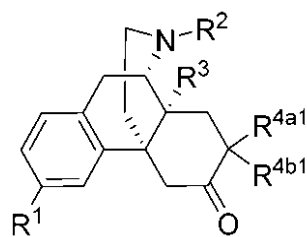
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、および $R^{4b}$ は式Iに関連して上で定義された通りである)で表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0067】

別の実施形態では、本発明の化合物は、式IX - A :

【0068】

【化 19】



IX-A

30

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a1}$ 、および $R^{4b1}$ は式I-Aに関連して上で定義された通りである)で表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

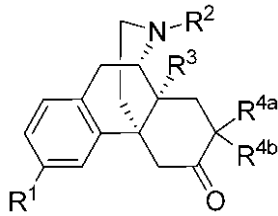
40

【0069】

別の実施形態では、本発明の化合物は、式IX :

【0070】

【化 2 0】



IX

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、および $R^{4b}$ は式 I に関連して上で定義された通りである)で表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

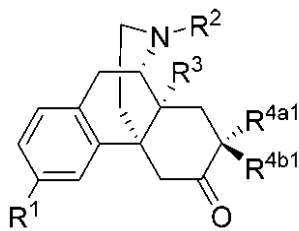
10

【0071】

別の実施形態では、本発明の化合物は、式 X - A :

【0072】

【化 2 1】



X-A

20

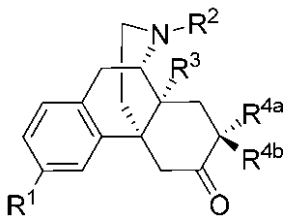
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a1}$ 、および $R^{4b1}$ は式 I - A に関連して上で定義された通りである)で表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0073】

別の実施形態では、本発明の化合物は、式 X :

【0074】

【化 2 2】



X

30

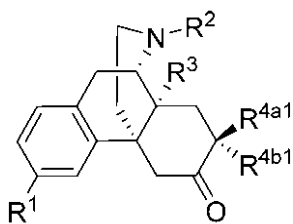
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、および $R^{4b}$ は式 I に関連して上で定義された通りである)で表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0075】

別の実施形態では、本発明の化合物は、式 XI - A :

【0076】

【化 2 3】



XI-A

40

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a1}$ 、および $R^{4b1}$ は式 I - A に関連して上で定義された通りである)で表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物で

50

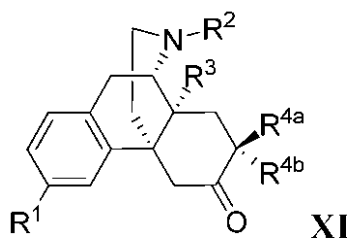
ある。

【0077】

別の実施形態では、本発明の化合物は、式XI：

【0078】

【化24】



10

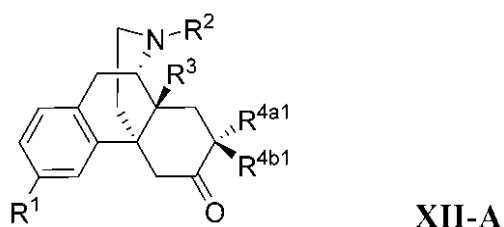
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、および $R^{4b}$ は式Iに関連して上で定義された通りである)で表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0079】

別の実施形態では、本発明の化合物は、式XII-A：

【0080】

【化25】



20

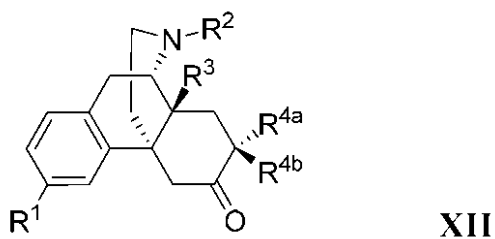
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a1}$ 、および $R^{4b1}$ は式Iに関連して上で定義された通りである)で表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0081】

別の実施形態では、本発明の化合物は、式XII：

【0082】

【化26】



30

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、および $R^{4b}$ は式Iに関連して上で定義された通りである)で表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

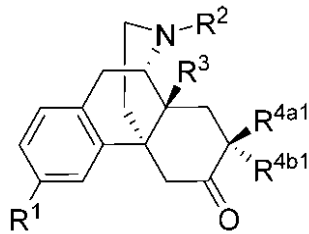
【0083】

別の実施形態では、本発明の化合物は、式XIII-A：

【0084】

40

【化27】



XIII-A

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a1}$ 、および $R^{4b1}$ は式I-Aに関連して上で定義された通りである)で表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

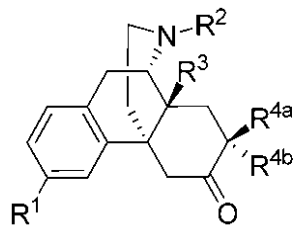
10

【0085】

別の実施形態では、本発明の化合物は、式XIII:

【0086】

【化28】



XIII

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、および $R^{4b}$ は式Iに関連して上で定義された通りである)で表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

20

【0087】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4b1}$ が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^{4a1}$ が式I-Aに関連して上で定義された通りである、式I-A、II-A、III-A、IV-A、V-A、VI-A、VII-A、VIII-A、IX-A、X-A、XI-A、XII-A、またはXIII-A(総合的に「式I-A~XIII-A」と呼ばれる)のうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

30

【0088】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4b}$ が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^{4a}$ が式Iに関連して上で定義された通りである、式I~XIIIのうちいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0089】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^1$ が水素、OH、ハロ、シアノ、カルボキシ、もしくはアミノカルボニルであるか、またはアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、もしくはアルキニルオキシ(これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されており、このアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または3つの、独立して選択される $R^{11a}$ 基で場合によって置換されている)であり、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a1}$ 、 $R^{4b1}$ 、および $R^{11a}$ が式I-Aに関連して上で定義された通りである、式I-A~XIII-Aのうちいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

40

【0090】

50

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^1$  が水素、OH、ハロ、シアノ、カルボキシ、もしくはアミノカルボニルであるか、またはアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、もしくはアルキニルオキシ（これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されており、このアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または3つの、独立して選択される $R^{11}$ 基で場合によって置換されている）であり、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、および $R^{11}$ が式Iに関連して上で定義された通りである、式I ~ X I I I のうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

10

## 【0091】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^1$  がOHまたは非置換の $C_{1-6}$ アルコキシ、例えば、 $-OCH_3$ であり、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a1}$ 、および $R^{4b1}$ が式I - Aに関連して上で定義された通りである、式I - A ~ X I I I - Aのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

## 【0092】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^1$  がOHまたは非置換の $C_{1-6}$ アルコキシ、例えば、 $-OCH_3$ であり、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、および $R^{4b}$ が式Iに関連して上で定義された通りである、式I ~ X I I I のうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

20

## 【0093】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^2$  が水素またはカルボキサミドであり、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a1}$ 、および $R^{4b1}$ が式I - Aに関連して上で定義された通りである、式I - A ~ X I I I - Aのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

## 【0094】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^2$  が水素またはカルボキサミドであり、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、および $R^{4b}$ が式Iに関連して上で定義された通りである、式I ~ X I I I のうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

30

## 【0095】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^2$  が、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル、（ヘテロシクロ）アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、（アリールアルコキシ）カルボニル、または（ヘテロアリールアルコキシ）カルボニルであり、これらのうちのいずれかが、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されており、このアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルが、1、2、または3つの、独立して選択される $R^{11a}$ 基で場合によって置換されており、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a1}$ 、 $R^{4b1}$ 、および $R^{11a}$ が式I - Aに関連して上で定義された通りである、式I - A ~ X I I I - Aのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

40

## 【0096】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^2$  が、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、（シク

50

ロアルキル)アルキル、(シクロアルケニル)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、(アリールアルコキシ)カルボニル、または(ヘテロアリールアルコキシ)カルボニルであり、これらのうちのいずれかが、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されており、このアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルが、1、2、または3つの、独立して選択される $R^{11}$ 基で場合によって置換されており、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、および $R^{11}$ が式Iに関連して上で定義された通りである、式I~XIIのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

10

## 【0097】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^2$ が、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ アルキル、ハロ、ハロ( $C_{1-4}$ )アルキル、アミノ、 $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ( $C_{1-4}$ )アルキルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-4}$ アルコキシ、および $C_{1-4}$ アルコキシカルボニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されている $C_{3-7}$ (シクロアルキル)( $C_{1-4}$ )アルキルまたは $C_{3-7}$ (シクロアルケニル)( $C_{1-4}$ )アルキルであり、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、および $R^{4b}$ が式I-Aに関連して上で定義された通りである、式I-A~XII-Aのうちのいずれか1

20

## 【0098】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^2$ が、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ アルキル、ハロ、ハロ( $C_{1-4}$ )アルキル、アミノ、 $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ( $C_{1-4}$ )アルキルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-4}$ アルコキシ、および $C_{1-4}$ アルコキシカルボニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されている $C_{3-7}$ (シクロアルキル)( $C_{1-4}$ )アルキルまたは $C_{3-7}$ (シクロアルケニル)( $C_{1-4}$ )アルキルであり、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、および $R^{4b}$ が式Iに関連して上で定義された通りである、式I~XIIのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

30

## 【0099】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^2$ が、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ アルキル、ハロ、ハロ( $C_{1-4}$ )アルキル、アミノ、 $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ( $C_{1-4}$ )アルキルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-4}$ アルコキシ、および $C_{1-4}$ アルコキシカルボニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されているシクロプロピル( $C_{1-4}$ )アルキル、シクロブチル( $C_{1-4}$ )アルキル、シクロペンチル( $C_{1-4}$ )アルキル、またはシクロヘキシル( $C_{1-4}$ )アルキルであり、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、および $R^{4b}$ が式I-Aに関連して上で定義された通りである、式I-A~XII-Aのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

40

## 【0100】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^2$ が、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ アルキル、ハロ、ハロ( $C_{1-4}$ )アルキル、アミノ、 $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ( $C_{1-4}$ )アルキルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-4}$ アルコキシ、および $C_{1-4}$ アルコキシカルボニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されているシクロプロピル( $C_{1-4}$ )アルキル、シクロブチル( $C_{1-4}$ )アルキル、シクロペンチル( $C_{1-4}$ )アルキル、またはシクロヘキシル( $C_{1-4}$ )アルキルであり、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、および $R^{4b}$ が式Iに関連して上で定義された通りである、式I~XIIのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

50



## 【0101】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^2$  が、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$  アルキル、ハロ、ハロ( $C_{1-4}$ ) アルキル、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ( $C_{1-4}$ ) アルキルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-4}$  アルコキシ、および  $C_{1-4}$  アルコキシカルボニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されているシクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、またはシクロヘキシルメチルであり、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a1}$ 、および  $R^{4b1}$  が式 I - A に関連して上で定義された通りである、式 I - A ~ X I I I - A のうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

## 【0102】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^2$  が、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$  アルキル、ハロ、ハロ( $C_{1-4}$ ) アルキル、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ( $C_{1-4}$ ) アルキルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-4}$  アルコキシ、および  $C_{1-4}$  アルコキシカルボニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されているシクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、またはシクロヘキシルメチルであり、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a1}$ 、および  $R^{4b1}$  が式 I に関連して上で定義された通りである、式 I ~ X I I I のうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

10

## 【0103】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^3$  が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{4a1}$ 、および  $R^{4b1}$  が式 I - A に関連して上で定義された通りである、式 I - A ~ X I I I - A のうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

20

## 【0104】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^3$  が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{4a}$ 、および  $R^{4b}$  が式 I に関連して上で定義された通りである、式 I ~ X I I I のうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

## 【0105】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{4a1}$ 、および  $R^{4b1}$  が式 I - A に関連して上で定義された通りである、式 I - A ~ X I I I - A のうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

30

## 【0106】

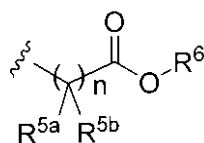
別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{4a}$ 、および  $R^{4b}$  が式 I に関連して上で定義された通りである、式 I ~ X I I I のうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

## 【0107】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$  が  $R^{4a} - I$  であり、すなわち、 $R^{4a1}$  が、

## 【0108】

## 【化29】



であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4b1}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $n$ 、および  $R^6$  が式 I - A に関連して上で定義された通りである、式 I - A ~ X I I I - A のうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

40

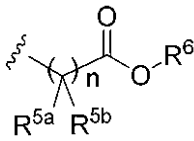
## 【0109】

50

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a}$ が $R^{4a}-I$ であり、すなわち、 $R^{4a}$ が、

【0110】

【化30】



であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $n$ 、および $R^6$ が式Iに関連して上で定義された通りである、式I~XIIIのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

10

【0111】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$ が $R^{4a}-I$ であり、 $R^{5a}$ および $R^{5b}$ がそれぞれ水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4b1}$ 、 $n$ 、および $R^6$ が、式I-Aに関連して上で定義された通りである、式I-A~XIII-Aのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0112】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a}$ が $R^{4a}-I$ であり、 $R^{5a}$ および $R^{5b}$ がそれぞれ水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4b}$ 、 $n$ 、および $R^6$ が、式Iに関連して上で定義された通りである、式I~XIIIのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

20

【0113】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$ が $R^{4a}-I$ であり、 $n$ が1であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4b1}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、および $R^6$ が、式I-Aに関連して上で定義された通りである、式I-A~XIII-Aのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0114】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a}$ が $R^{4a}-I$ であり、 $n$ が1であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、および $R^6$ が、式Iに関連して上で定義された通りである、式I~XIIIのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

30

【0115】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$ が $R^{4a}-I$ であり、 $R^6$ が、水素および $C_{1-4}$ アルキルからなる群から選択され、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4b1}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、および $n$ が式I-Aに関連して上で定義された通りである、式I-A~XIII-Aのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0116】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a}$ が $R^{4a}-I$ であり、 $R^6$ が、水素および $C_{1-4}$ アルキルからなる群から選択され、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、および $n$ が式Iに関連して上で定義された通りである、式I~XIIIのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

40

【0117】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$ が $R^{4a}-I$ であり、 $R^6$ が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4b1}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、および $n$ が式I-Aに関連して上で定義された通りである、式I-A~XIII-Aのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0118】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a}$ が $R^{4a}-I$ であり、 $R^6$ が水素であり

50

、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、および  $n$  が式 I に関連して上で定義された通りである、式 I ~ X I I I のうちのいずれか 1 つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0119】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$  が  $R^{4a} - I$  であり、 $R^{5a}$  および  $R^{5b}$  がそれぞれ水素であり、 $n$  が 1 であり、 $R^6$  が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および  $R^{4b1}$  が式 I - A に関連して上で定義された通りである、式 I - A ~ X I I I - A のうちのいずれか 1 つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0120】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a}$  が  $R^{4a} - I$  であり、 $R^{5a}$  および  $R^{5b}$  がそれぞれ水素であり、 $n$  が 1 であり、 $R^6$  が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および  $R^{4b}$  が式 I に関連して上で定義された通りである、式 I ~ X I I I のうちのいずれか 1 つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

10

【0121】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$  が  $R^{4a} - I$  であり、 $R^{4b1}$  が水素であり、 $R^{5a}$  および  $R^{5b}$  がそれぞれ水素であり、 $n$  が 1 であり、 $R^6$  が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および  $R^3$  が式 I - A に関連して上で定義された通りである、式 I - A ~ X I I I - A のうちのいずれか 1 つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

20

【0122】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a}$  が  $R^{4a} - I$  であり、 $R^{4b}$  が水素であり、 $R^{5a}$  および  $R^{5b}$  がそれぞれ水素であり、 $n$  が 1 であり、 $R^6$  が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および  $R^3$  が式 I に関連して上で定義された通りである、式 I ~ X I I I のうちのいずれか 1 つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0123】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$  および  $R^{4b1}$  が両方とも  $R^{4a} - I$  であり、 $R^{5a}$  および  $R^{5b}$  がそれぞれ水素であり、 $n$  が 1 であり、 $R^6$  が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および  $R^3$  が式 I - A に関連して上で定義された通りである、式 I - A ~ X I I I - A のうちのいずれか 1 つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

30

【0124】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  が両方とも  $R^{4a} - I$  であり、 $R^{5a}$  および  $R^{5b}$  がそれぞれ水素であり、 $n$  が 1 であり、 $R^6$  が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および  $R^3$  が式 I に関連して上で定義された通りである、式 I ~ X I I I のうちのいずれか 1 つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

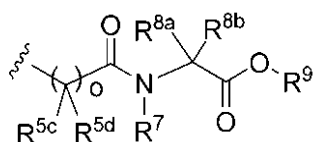
【0125】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$  が  $R^{4a} - I I$  であり、すなわち、 $R^{4a1}$  が、

40

【0126】

【化31】



であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4b1}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^7$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $o$ 、および  $R^9$  が式 I - A に関連して上で定義された通りである、式 I - A ~ X I I I - A のう

50

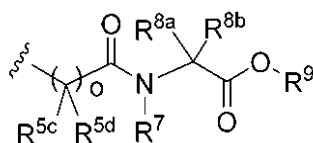
ちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0127】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a}$ が $R^{4a}$ -IIであり、すなわち、 $R^a$ が、

【0128】

【化32】



10

であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^7$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $o$ 、および $R^9$ が式Iに関連して上で定義された通りである、式I~XIIIのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0129】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$ が $R^{4a}$ -IIであり、 $R^{5c}$ および $R^{5d}$ がそれぞれ水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4b1}$ 、 $R^7$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $o$ 、および $R^9$ が式I-Aに関連して上で定義された通りである、式I-A~XIII-Aのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

20

【0130】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a}$ が $R^{4a}$ -IIであり、 $R^{5c}$ および $R^{5d}$ がそれぞれ水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^7$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $o$ 、および $R^9$ が式Iに関連して上で定義された通りである、式I~XIIIのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0131】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$ が $R^{4a}$ -IIであり、 $o$ が1であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4b1}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^7$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、および $R^9$ が式I-Aに関連して上で定義された通りである、式I-A~XIII-Aのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

30

【0132】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a}$ が $R^{4a}$ -IIであり、 $o$ が1であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^7$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、および $R^9$ が式Iに関連して上で定義された通りである、式I~XIIIのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0133】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$ が $R^{4a}$ -IIであり、 $R^{8b}$ が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4b1}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^7$ 、 $R^{8a}$ 、 $o$ 、および $R^9$ が式I-Aに関連して上で定義された通りである、式I-A~XIII-Aのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

40

【0134】

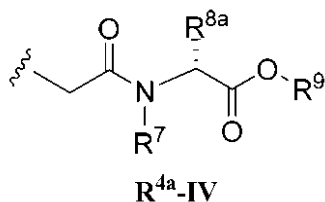
別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a}$ が $R^{4a}$ -IIであり、 $R^{8b}$ が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^7$ 、 $R^{8a}$ 、 $o$ 、および $R^9$ が式Iに関連して上で定義された通りである、式I~XIIIのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0135】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$ が、

【0136】

## 【化 3 3】



であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4 b 1</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8 a</sup>、およびR<sup>9</sup>が式 I - A に関連して上で定義された通りである、式 I - A ~ X I I I - A のうちのいずれか 1 つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

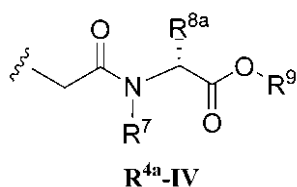
10

## 【0 1 3 7】

別の実施形態では、本発明の化合物は、R<sup>4 a</sup>が、

## 【0 1 3 8】

## 【化 3 4】



20

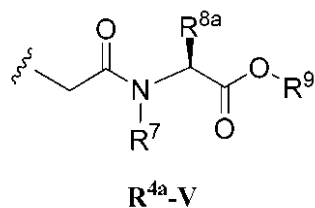
であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4 b</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8 a</sup>、およびR<sup>9</sup>が式 I に関連して上で定義された通りである、式 I ~ X I I I のうちのいずれか 1 つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

## 【0 1 3 9】

別の実施形態では、本発明の化合物は、R<sup>4 a 1</sup>が、

## 【0 1 4 0】

## 【化 3 5】



30

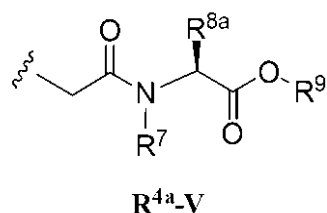
であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4 b 1</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8 a</sup>、およびR<sup>9</sup>が式 I - A に関連して上で定義された通りである、式 I - A ~ X I I I - A のうちのいずれか 1 つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

## 【0 1 4 1】

別の実施形態では、本発明の化合物は、R<sup>4 a</sup>が、

## 【0 1 4 2】

## 【化 3 6】



40

であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4 b</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8 a</sup>、およびR<sup>9</sup>が式 I に関連して上で定義された通りである、式 I ~ X I I I のうちのいずれか 1 つで表される化合物ならびに薬

50

学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0143】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$ が $R^{4a} - II$ であり、 $R^{8a}$ が水素または $C_{1-4}$ アルキルであり、このアルキルが、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1または2つの置換基で場合によって置換されており、このアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルが、1、2、または3つの、独立して選択される $R^{11a}$ 基で場合によって置換されており、 $R^{8b}$ が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4b1}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^7$ 、 $o$ 、 $R^9$ 、 $R^{11a}$ が式I-Aに関連して上で定義された通りである、式I-A ~ XIIII-Aのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

10

【0144】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a}$ が $R^{4a} - II$ であり、 $R^{8a}$ が水素または $C_{1-4}$ アルキルであり、このアルキルが、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1または2つの置換基で場合によって置換されており、このアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルが、1、2、または3つの、独立して選択される $R^{11}$ 基で場合によって置換されており、 $R^{8b}$ が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^7$ 、 $o$ 、 $R^9$ 、 $R^{11}$ が式Iに関連して上で定義された通りである、式I ~ XIIIIのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

20

【0145】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$ が $R^{4a} - IV$ または $R^{4a} - V$ であり、 $R^{4b1}$ が水素であり、 $R^{8a}$ が水素または $C_{1-4}$ アルキルであり、このアルキルが、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1または2つの置換基で場合によって置換されており、このアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルが、1、2、または3つの、独立して選択される $R^{11a}$ 基で場合によって置換されており、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^7$ 、 $R^9$ 、および $R^{11a}$ が式I-Aに関連して上で定義された通りである、式I-A ~ XIIII-Aのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

30

【0146】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a}$ が $R^{4a} - IV$ または $R^{4a} - V$ であり、 $R^{4b}$ が水素であり、 $R^{8a}$ が水素または $C_{1-4}$ アルキルであり、このアルキルが、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1または2つの置換基で場合によって置換されており、このアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルが、1、2、または3つの、独立して選択される $R^{11}$ 基で場合によって置換されており、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^7$ 、 $R^9$ 、および $R^{11}$ が式Iに関連して上で定義された通りである、式I ~ XIIIIのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

40

【0147】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$ が $R^{4a} - II$ であり、 $R^{8a}$ が、ア

50

リール、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、およびアミノカルボニルからなる群から選択される1つの置換基で場合によって置換されている $C_{1-4}$ アルキルであり、このアリアルが、1、2、または3つの、独立して選択される $R^{11a}$ 基で場合によって置換されており、 $R^{8b}$ が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4b1}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^7$ 、 $o$ 、 $R^9$ 、 $R^{11a}$ が式I-Aに関連して上で定義された通りである、式I-A~XIII-Aのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0148】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a}$ が $R^{4a-III}$ であり、 $R^{8a}$ が、アリアル、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、およびアミノカルボニルからなる群から選択される1つの置換基で場合によって置換されている $C_{1-4}$ アルキルであり、このアリアルが、1、2、または3つの、独立して選択される $R^{11}$ 基で場合によって置換されており、 $R^{8b}$ が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^7$ 、 $o$ 、 $R^9$ 、 $R^{11}$ が式Iに関連して上で定義された通りである、式I~XIIIのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

10

【0149】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$ が $R^{4a-IV}$ または $R^{4a-V}$ であり、 $R^{4b1}$ が水素であり、 $R^{8a}$ が、アリアル、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、およびアミノカルボニルからなる群から選択される1つの置換基で場合によって置換されている $C_{1-4}$ アルキルであり、このアリアルが、1、2、または3つの、独立して選択される $R^{11a}$ 基で場合によって置換されており、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^7$ 、 $R^9$ 、および $R^{11a}$ が式I-Aに関連して上で定義された通りである、式I-A~XIII-Aのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

20

【0150】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a}$ が $R^{4a-IV}$ または $R^{4a-V}$ であり、 $R^{4b}$ が水素であり、 $R^{8a}$ が、アリアル、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、およびアミノカルボニルからなる群から選択される1つの置換基で場合によって置換されている $C_{1-4}$ アルキルであり、このアリアルが、1、2、または3つの、独立して選択される $R^{11}$ 基で場合によって置換されており、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^7$ 、 $R^9$ 、および $R^{11}$ が式Iに関連して上で定義された通りである、式I~XIIIのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

30

【0151】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$ が $R^{4a-III}$ であり、 $R^{4b1}$ が水素であり、 $R^7$ が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{8a}$ 、 $o$ 、および $R^9$ が式I-Aに関連して上で定義された通りである、式I-A~XIII-Aのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

40

【0152】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a}$ が $R^{4a-IV}$ または $R^{4a-V}$ であり、 $R^{4b}$ が水素であり、 $R^7$ が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{8a}$ 、および $R^9$ が式Iに関連して上で定義された通りである、式I~XIIIのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0153】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a}$ が $R^{4a-III}$ であり、 $R^{4b}$ が水素であり、 $R^7$ が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{8a}$ 、 $o$ 、および $R^9$

50

が式 I に関連して上で定義された通りである、式 I ~ X I I I のうちのいずれか 1 つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0154】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$  が  $R^{4a} - IV$  または  $R^{4a} - V$  であり、 $R^{4b1}$  が水素であり、 $R^7$  が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{8a}$ 、および  $R^9$  が式 I - A に関連して上で定義された通りである、式 I - A ~ X I I I - A のうちのいずれか 1 つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0155】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a}$  が  $R^{4a} - IV$  または  $R^{4a} - V$  であり、 $R^{4b}$  が水素であり、 $R^7$  が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{8a}$ 、および  $R^9$  が式 I に関連して上で定義された通りである、式 I ~ X I I I のうちのいずれか 1 つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

10

【0156】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$  が  $R^{4a} - II$  であり、 $R^{4b1}$  が水素であり、 $R^{8b}$  が水素であり、 $R^7$  および  $R^{8a}$  が、これらが結合している原子と一緒にになって 5 員のヘテロシクロを形成し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $o$ 、および  $R^9$  が式 I - A に関連して上で定義された通りである、式 I - A ~ X I I I - A のうちのいずれか 1 つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0157】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a}$  が  $R^{4a} - II$  であり、 $R^{4b}$  が水素であり、 $R^{8b}$  が水素であり、 $R^7$  および  $R^{8a}$  が、これらが結合している原子と一緒にになって 5 員のヘテロシクロを形成し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $o$ 、および  $R^9$  が式 I に関連して上で定義された通りである、式 I ~ X I I I のうちのいずれか 1 つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

20

【0158】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$  が  $R^{4a} - IV$  または  $R^{4a} - V$  であり、 $R^{4b1}$  が水素であり、 $R^7$  および  $R^{8a}$  が、これらが結合している原子と一緒にになって 5 員のヘテロシクロを形成し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および  $R^9$  が式 I - A に関連して上で定義された通りである、式 I - A ~ X I I I - A のうちのいずれか 1 つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

30

【0159】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a}$  が  $R^{4a} - IV$  または  $R^{4a} - V$  であり、 $R^{4b}$  が水素であり、 $R^7$  および  $R^{8a}$  が、これらが結合している原子と一緒にになって 5 員のヘテロシクロを形成し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および  $R^9$  が式 I に関連して上で定義された通りである、式 I ~ X I I I のうちのいずれか 1 つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0160】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$  が  $R^{4a} - II$  であり、 $R^{4b1}$  が水素であり、 $R^7$  が水素であり、 $R^{8b}$  が水素であり、 $R^9$  が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{8a}$ 、および  $o$  が式 I - A に関連して上で定義された通りである、式 I - A ~ X I I I - A のうちのいずれか 1 つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

40

【0161】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a}$  が  $R^{4a} - II$  であり、 $R^{4b}$  が水素であり、 $R^7$  が水素であり、 $R^{8b}$  が水素であり、 $R^9$  が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{8a}$ 、および  $o$  が式 I に関連して上で定義された通りである、式 I ~ X I I I のうちのいずれか 1 つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0162】

50



別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$ が $R^{4a} - IV$ または $R^{4a} - V$ であり、 $R^{4b1}$ が水素であり、 $R^7$ が水素であり、 $R^9$ が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^{8a}$ が式I - Aに関連して上で定義された通りである、式I - A ~ XIIII - Aのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0163】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a}$ が $R^{4a} - IV$ または $R^{4a} - V$ であり、 $R^{4b}$ が水素であり、 $R^7$ が水素であり、 $R^9$ が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^{8a}$ が式Iに関連して上で定義された通りである、式I ~ XIIIIのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

10

【0164】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$ が $R^{4a} - II$ であり、 $R^{4b1}$ が水素であり、 $R^{8b}$ が水素であり、 $R^7$ および $R^{8a}$ が、これらが結合している原子と一緒になって5員のヘテロシクロを形成し、 $R^9$ が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、および $\circ$ が式I - Aに関連して上で定義された通りである、式I - A ~ XIIII - Aのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0165】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a}$ が $R^{4a} - II$ であり、 $R^{4b}$ が水素であり、 $R^{8b}$ が水素であり、 $R^7$ および $R^{8a}$ が、これらが結合している原子と一緒になって5員のヘテロシクロを形成し、 $R^9$ が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、および $\circ$ が式Iに関連して上で定義された通りである、式I ~ XIIIIのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

20

【0166】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$ が $R^{4a} - IV$ または $R^{4a} - V$ であり、 $R^{4b1}$ が水素であり、 $R^7$ および $R^{8a}$ が、これらが結合している原子と一緒になって5員のヘテロシクロを形成し、 $R^9$ が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ が式I - Aに関連して上で定義された通りである、式I - A ~ XIIII - Aのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0167】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a}$ が $R^{4a} - IV$ または $R^{4a} - V$ であり、 $R^{4b}$ が水素であり、 $R^7$ および $R^{8a}$ が、これらが結合している原子と一緒になって5員のヘテロシクロを形成し、 $R^9$ が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ が式Iに関連して上で定義された通りである、式I ~ XIIIIのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

30

【0168】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$ が $R^{4a} - II$ であり、 $R^{4b1}$ が水素であり、 $R^7$ が水素であり、 $R^{8a}$ が $C_{1-4}$ アルキルであり、 $R^{8b}$ が水素であり、 $R^9$ が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、および $\circ$ が式I - Aに関連して上で定義された通りである、式I - A ~ XIIII - Aのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

40

【0169】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a}$ が $R^{4a} - II$ であり、 $R^{4b}$ が水素であり、 $R^7$ が水素であり、 $R^{8a}$ が $C_{1-4}$ アルキルであり、 $R^{8b}$ が水素であり、 $R^9$ が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、および $\circ$ が式Iに関連して上で定義された通りである、式I ~ XIIIIのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0170】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$ が $R^{4a} - IV$ または $R^{4a} - V$ であり、 $R^{4b1}$ が水素であり、 $R^7$ が水素であり、 $R^{8a}$ が $C_{1-4}$ アルキルであり、 $R^9$

50

が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ が式I-Aに関連して上で定義された通りである、式I-A~XIII-Aのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

## 【0171】

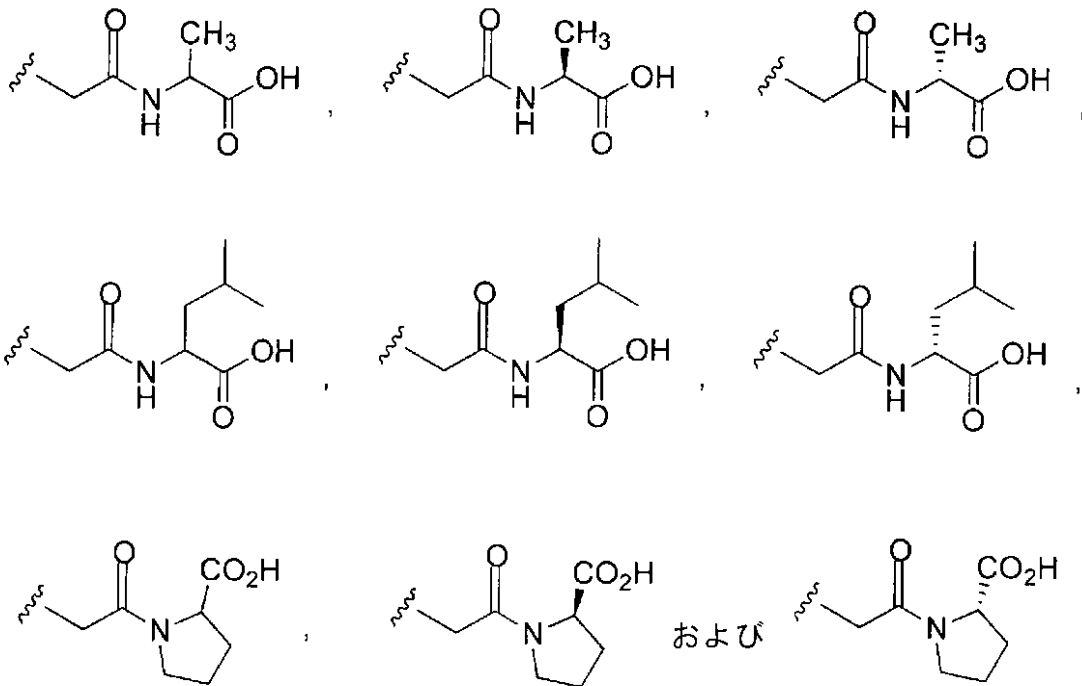
別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a}$ が $R^{4a-IV}$ または $R^{4a-V}$ であり、 $R^{4b}$ が水素であり、 $R^7$ が水素であり、 $R^{8a}$ が $C_{1-4}$ アルキルであり、 $R^9$ が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ が式Iに関連して上で定義された通りである、式I~XIIIのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

## 【0172】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$ が、

## 【0173】

## 【化37】



からなる群から選択され、 $R^{4b1}$ が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ が式I-Aに関連して上で定義された通りである、式I-A~XIII-Aのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

## 【0174】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a}$ が、

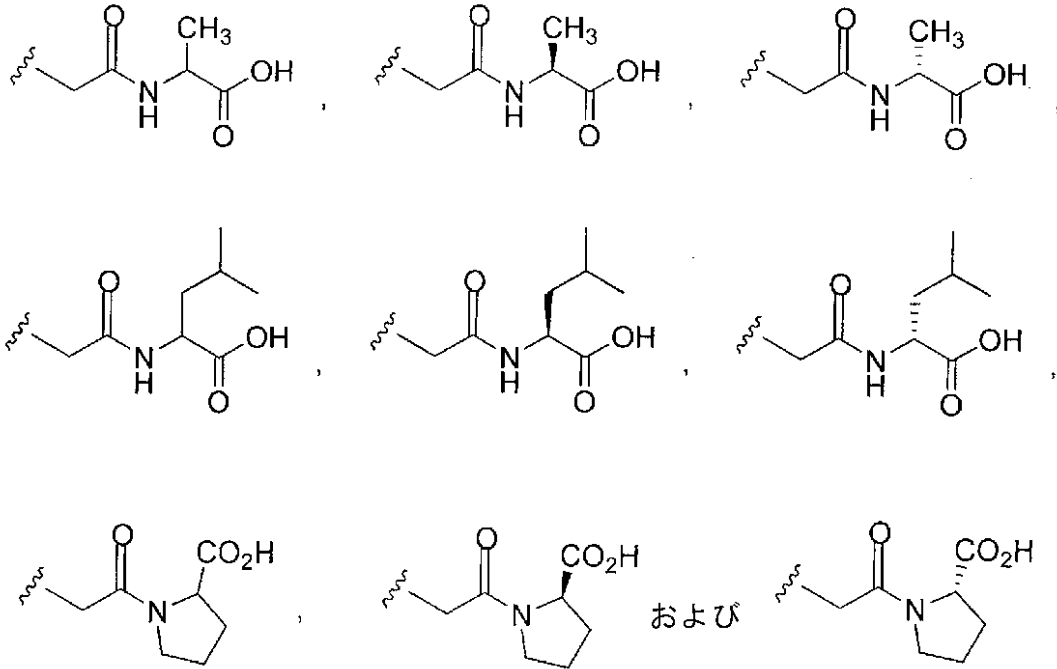
## 【0175】

10

20

30

## 【化38】



10

からなる群から選択され、 $R^{4b}$  が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および  $R^3$  が式 I に関連して上で定義された通りである、式 I ~ XII のうちのいずれか 1 つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

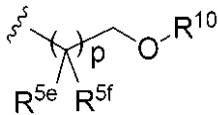
20

## 【0176】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$  が  $R^{4a} - III$  であり、すなわち、 $R^{4a1}$  が、

## 【0177】

## 【化39】



30

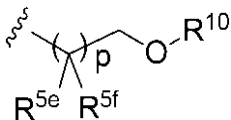
であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4b1}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 、 $p$ 、および  $R^{10}$  が式 I - A に関連して上で定義された通りである、式 I - A ~ XII - A のうちのいずれか 1 つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

## 【0178】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a}$  が  $R^{4a} - III$  であり、すなわち、 $R^{4a}$  が、

## 【0179】

## 【化40】



40

であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 、 $p$ 、および  $R^{10}$  が式 I に関連して上で定義された通りである、式 I ~ XII のうちのいずれか 1 つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

## 【0180】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$  が  $R^{4a} - III$  であり、 $R^{5e}$  および  $R^{5f}$  がそれぞれ水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4b1}$ 、 $p$ 、および  $R^{10}$  が式 I

50

- Aに関連して上で定義された通りである、式 I - A ~ X I I I - A のうちのいずれか 1 つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0181】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a}$  が  $R^{4a} - I I I$  であり、 $R^{5e}$  および  $R^{5f}$  がそれぞれ水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4b}$ 、 $p$ 、および  $R^{10}$  が式 I に関連して上で定義された通りである、式 I ~ X I I I のうちのいずれか 1 つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0182】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$  が  $R^{4a} - I I I$  であり、 $p$  が 1 であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4b1}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 、および  $R^{10}$  が式 I - A に関連して

10

【0183】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a}$  が  $R^{4a} - I I I$  であり、 $p$  が 1 であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 、および  $R^{10}$  が式 I に関連して上で定義された通りである、式 I ~ X I I I のうちのいずれか 1 つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0184】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$  が  $R^{4a} - I I I$  であり、 $R^{10}$  が水素であるか、またはアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、もしくはアリールアルキル（これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で場合によって置換されており、このアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または 3 つの、独立して選択される  $R^{11a}$  基で場合によって置換されている）であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4b1}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 、 $p$ 、および  $R^{11a}$  が式 I - A に関連して上で定義された通りである、式 I - A ~ X I I I - A のうちのいずれか 1 つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

20

30

【0185】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a}$  が  $R^{4a} - I I I$  であり、 $R^{10}$  が水素であるか、またはアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、もしくはアリールアルキル（これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で場合によって置換されており、このアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または 3 つの、独立して選択される  $R^{11}$  基で場合によって置換されている）であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 、 $p$ 、および  $R^{11}$  が式 I に関連して上で定義された通りである、式 I ~ X I I I のうちのいずれか 1 つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

40

【0186】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$  が  $R^{4a} - I I I$  であり、 $R^{4b1}$  が水素であり、 $R^{5e}$  および  $R^{5f}$  が水素であり、 $p$  が 1 であり、 $R^{10}$  が水素であるか、またはアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、もしくはアリールアルキル（これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で場合によって置

50

換されており、このアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または3つの、独立して選択される $R^{11a}$ 基で場合によって置換されている)であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^{11a}$ が式I-Aに関連して上で定義された通りである、式I-A~XIII-Aのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

## 【0187】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a}$ が $R^{4a}$ -IIIであり、 $R^{4b}$ が水素であり、 $R^{5e}$ および $R^{5f}$ が水素であり、 $p$ が1であり、 $R^{10}$ が水素であるか、またはアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、もしくはアリールアルキル(これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されており、このアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または3つの、独立して選択される $R^{11}$ 基で場合によって置換されている)であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^{11}$ が式Iに関連して上で定義された通りである、式I~XIIIのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

10

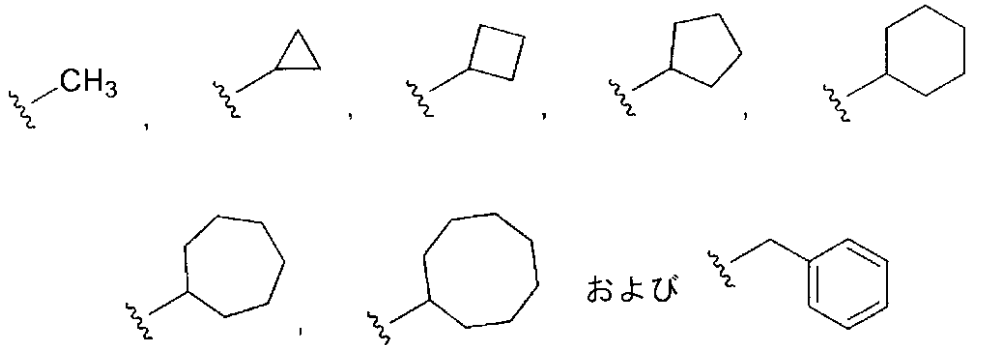
## 【0188】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$ が $R^{4a}$ -IIIであり、 $R^{4b1}$ が水素であり、 $R^{5e}$ および $R^{5f}$ が水素であり、 $p$ が1であり、 $R^{10}$ が、

20

## 【0189】

## 【化41】



30

からなる群から選択され、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ が式I-Aに関連して上で定義された通りである、式I-A~XIII-Aのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

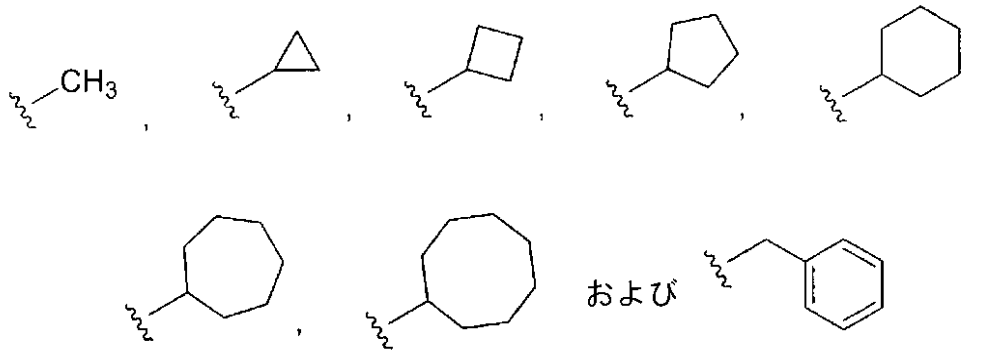
## 【0190】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a}$ が $R^{4a}$ -IIIであり、 $R^{4b}$ が水素であり、 $R^{5e}$ および $R^{5f}$ が水素であり、 $p$ が1であり、 $R^{10}$ が、

## 【0191】

40

## 【化 4 2】



10

からなる群から選択され、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ が式Iに関連して上で定義された通りである、式I ~ XIIのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

## 【0192】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$ が $C_3 \sim C_6$ アルキルであり、 $R^{4b1}$ が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ が式I - Aに関連して定義された通りである、式I - A ~ XII - Aのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

20

## 【0193】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$ がアリールアルキルであり、 $R^{4b1}$ が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ が式I - Aに関連して定義された通りである、式I - A ~ XII - Aのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

## 【0194】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$ が(シクロアルキル)アルキルであり、 $R^{4b1}$ が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ が式I - Aに関連して定義された通りである、式I - A ~ XII - Aのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

30

## 【0195】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$ が $C_3 \sim C_6$ アルコキシであり、 $R^{4b1}$ が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ が式I - Aに関連して定義された通りである、式I - A ~ XII - Aのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

## 【0196】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$ がアラルキルオキシであり、 $R^{4b1}$ が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ が式I - Aに関連して定義された通りである、式I - A ~ XII - Aのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

40

## 【0197】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$ が $-N(H)COR^{4c}$ であり、 $R^{4b1}$ が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^{4c}$ が式I - Aに関連して定義された通りである、式I - A ~ XII - Aのうちのいずれか1つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。別の実施形態では、 $R^{4c}$ はアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリールアルキル、またはアリールである。

## 【0198】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$ が $-CH_2C(=O)NR^{4d}R^{4e}$ であり、 $R^{4b1}$ が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4d}$ および $R^{4e}$ が式I - Aに関連して定義された通りである、式I - A ~ XII - Aのうちのいずれか1つで表される

50

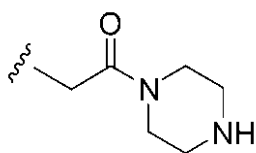
化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。別の実施形態では、 $R^{4d}$  および  $R^{4e}$  は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって 4 ~ 8 員のヘテロシクロを形成し、このヘテロシクロは、アルキル、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アミノカルボニル、アリールアルキル、およびアリールからなる群からそれぞれ独立して選択される 1 または 2 つの置換基で場合によって置換されており、このアルキル、アリールアルキル、およびアリールは、1、2、または 3 つの、独立して選択される  $R^{11a}$  基で場合によって置換されている。別の実施形態では、 $R^{4d}$  および  $R^{4e}$  は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって 5 または 6 員のヘテロシクロを形成し、このヘテロシクロは、アルキル、アリールアルキル、およびアリールからなる群から独立して選択される 1 つの置換基で場合によって置換されており、このアルキル、アリールアルキル、およびアリールは、1、2、または 3 つの、独立して選択される  $R^{11a}$  基で場合によって置換されている。

【0199】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$  が、

【0200】

【化43】



であり、すなわち、 $R^{4d}$  および  $R^{4e}$  が、これらが結合している窒素原子と一緒にあってピペラジンを形成し、この NH が、アルキル、アリールアルキル、およびアリールからなる群から独立して選択される 1 つの置換基で場合によって置換されており、このアルキル、アリールアルキル、およびアリールが、1、2、または 3 つの、独立して選択される  $R^{11a}$  基で場合によって置換されている、式 I - A ~ X I I I - A のうちのいずれか 1 つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0201】

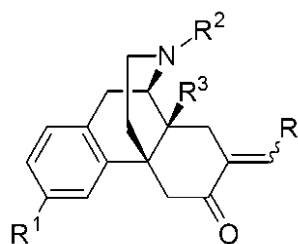
別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$  が  $-N(H)SO_2R^{4f}$  であり、 $R^{4b1}$  が水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および  $R^{4f}$  が式 I - A に関連して定義された通りである、式 I - A ~ X I I I - A のうちのいずれか 1 つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。別の実施形態では、 $R^{4f}$  はアルキルまたはアリールであり、このアリールは、1、2、または 3 つの、独立して選択される  $R^{11a}$  基で場合によって置換されている。

【0202】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^{4a1}$  および  $R^{4b1}$  が一緒になってアルケニルを形成し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および  $R^3$  が式 I - A に関連して定義された通りである、式 I - A ~ X I I I - A のうちのいずれか 1 つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。例として、式 I I I - A の  $R^{4a1}$  および  $R^{4b1}$  が一緒になってアルケニルを形成することにより、式 X I V :

【0203】

【化44】



XIV

10

20

30

40

50

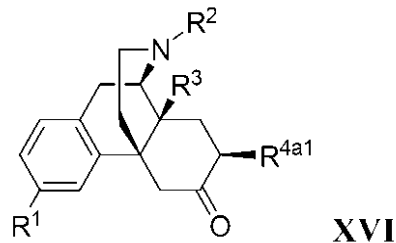
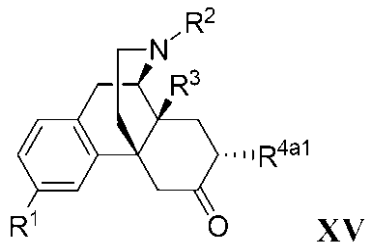
(式中、Rは水素、アルキル、またはシクロアルキルであり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ は式I-Aに関連して定義された通りである)を有する化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を得る。

【0204】

別の実施形態では、本発明の化合物は、式XVまたは式XVI:

【0205】

【化45】



10

(式中、

$R^1$ は、OHおよびメトキシからなる群から選択され、

$R^2$ は、 $-CH_3$ および $-CH_2$ (シクロプロピル)からなる群から選択され、

$R^3$ は、水素およびOHからなる群から選択され、

$R^{4a1}$ は式I-Aに関連して上で定義された通りである)で表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

20

【0206】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^1$ が、OHおよびメトキシからなる群から選択され、

$R^2$ が、 $-CH_3$ および $-CH_2$ (シクロプロピル)からなる群から選択され、

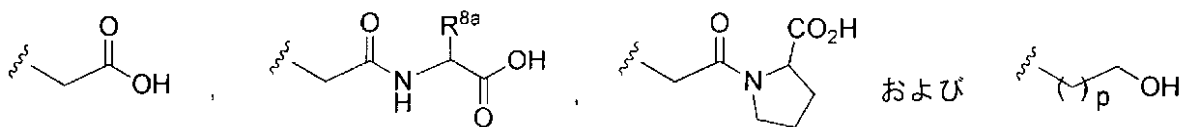
$R^3$ が、水素およびOHからなる群から選択され、

$R^{4a1}$ が、 $C_3 \sim C_6$ アルキル、(シクロアルキル)アルキル、 $C_3 \sim C_6$ アルコキシ、アラキルオキシ、 $-N(H)COR^{4c}$ 、 $-CH_2C(=O)NR^{4d}R^{4e}$ 、 $-N(H)SO_2R^{4f}$ 、

30

【0207】

【化46】



からなる群から選択され、 $R^{4c}$ 、 $R^{4d}$ 、 $R^{4e}$ 、 $R^{4f}$ 、 $R^{8a}$ およびpが式I-Aに関連して上で定義されている、式XVまたは式XVIで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

40

【0208】

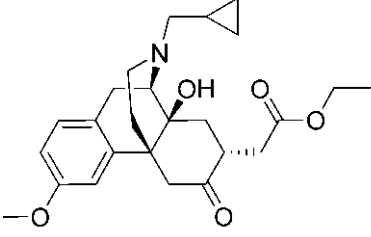
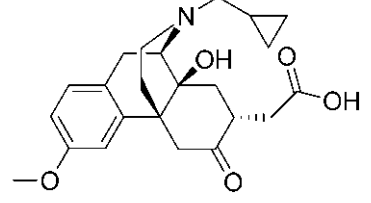
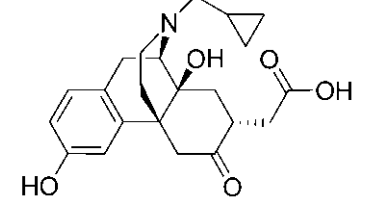
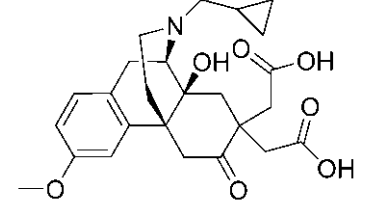
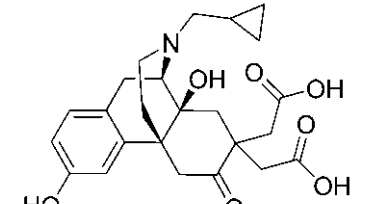
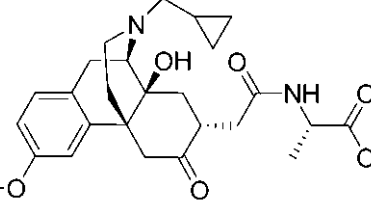
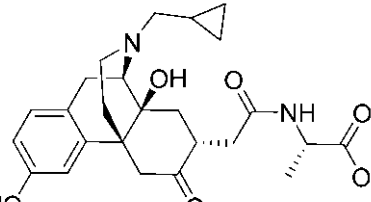
別の実施形態では、本発明の化合物は、表1の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0209】



【表 1】

表 1

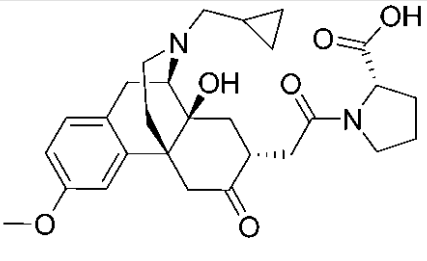
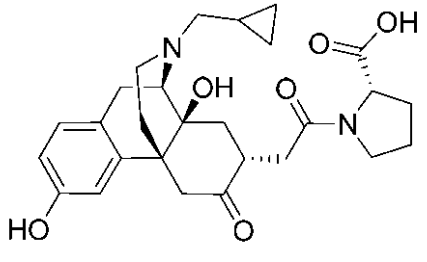
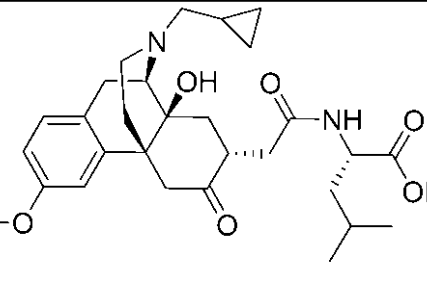
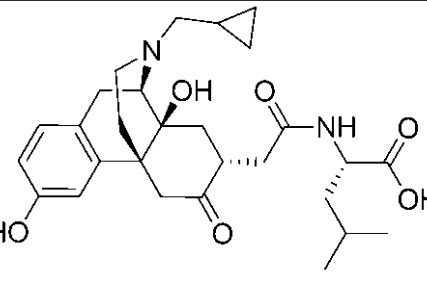
化合物番号	構造
1	
8	
9	
10	
12	
13	
15	

10

20

30

40

16	
17	
18	
19	

10

20

30

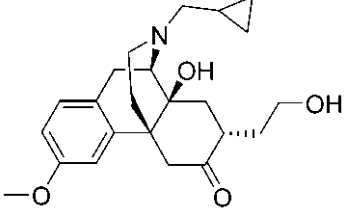
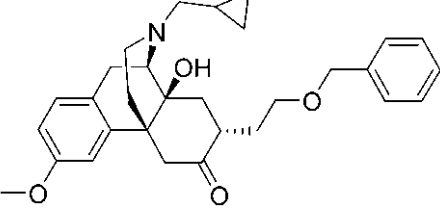
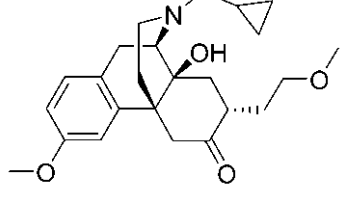
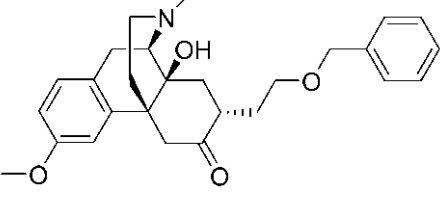
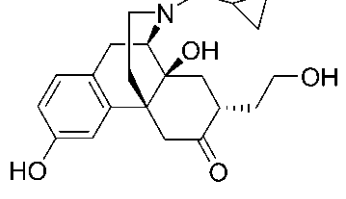
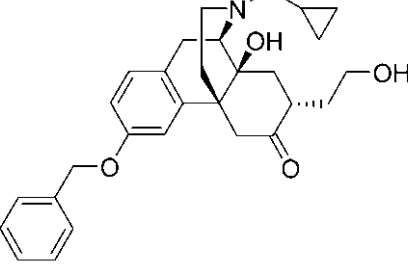
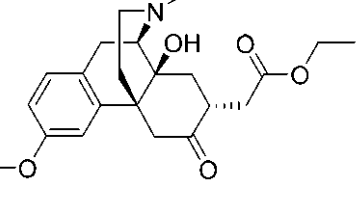
【0210】

別の実施形態では、本発明の化合物は、表1Aの化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0211】

【表 2】

表 1A

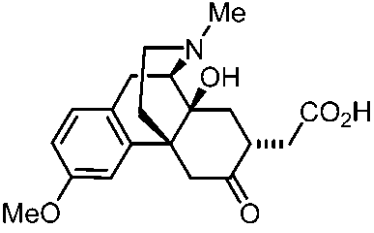
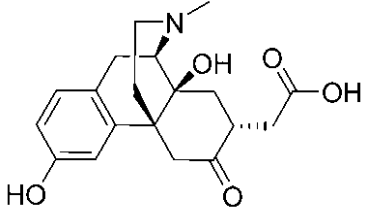
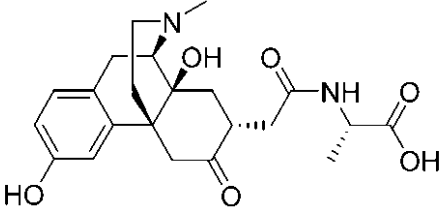
化合物番号	構造
46	
48	
49	
50	
54	
58	
59	

10

20

30

40

60	
61	
75	

10

20

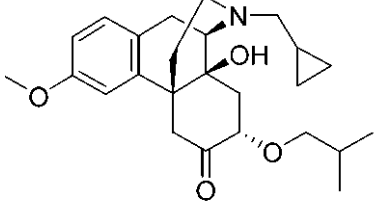
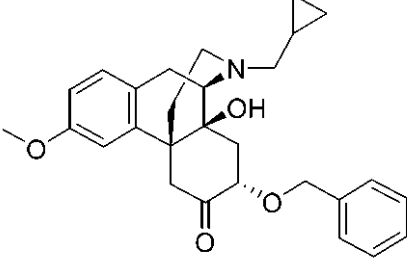
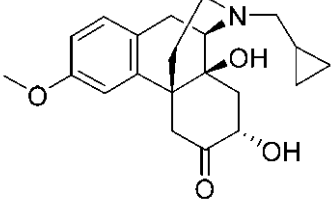
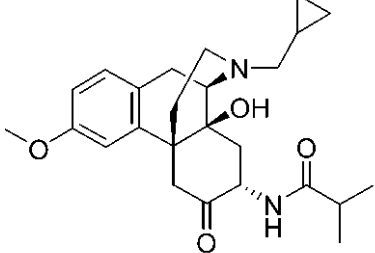
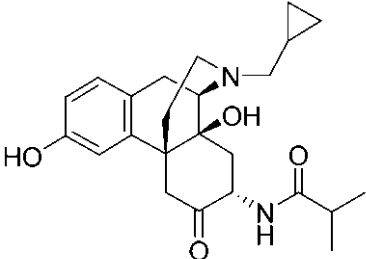
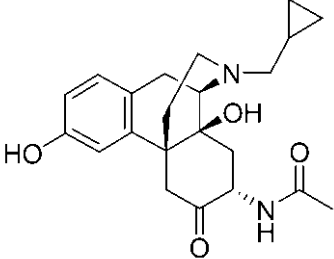
【 0 2 1 2 】

別の実施形態では、本発明の化合物は、表 1 B の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【 0 2 1 3 】

【表 3】

表 1B

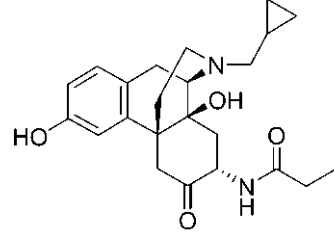
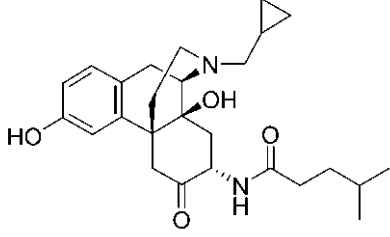
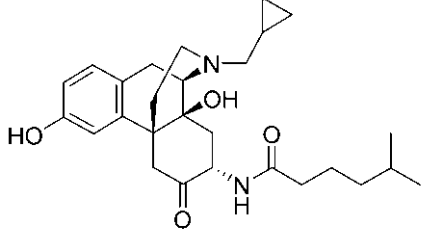
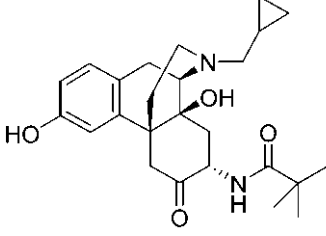
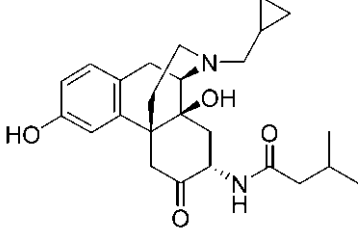
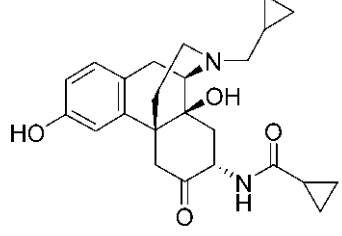
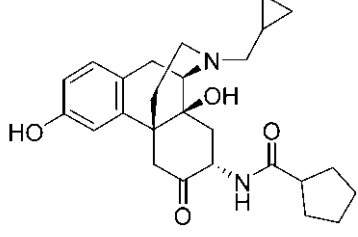
化合物番号	構造
23	
24	
25	
26	
27	
28	

10

20

30

40

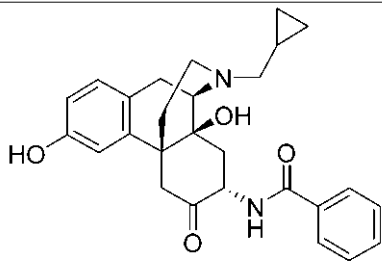
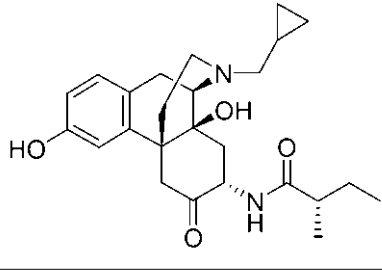
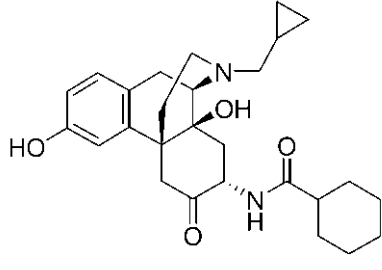
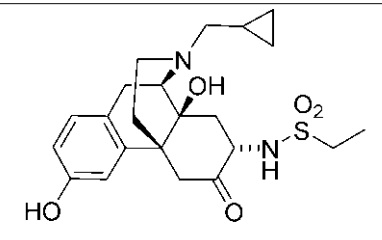
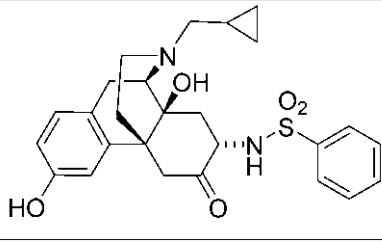
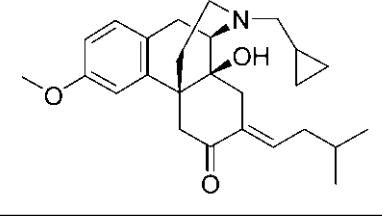
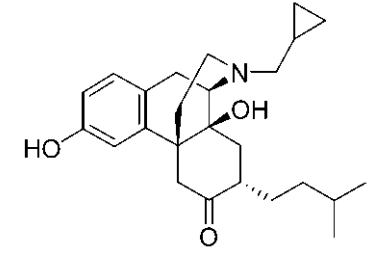
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	

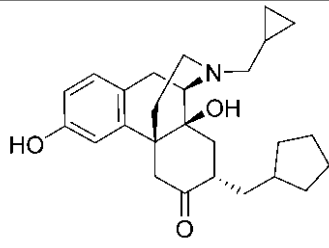
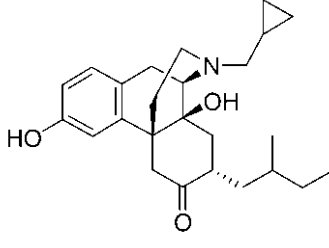
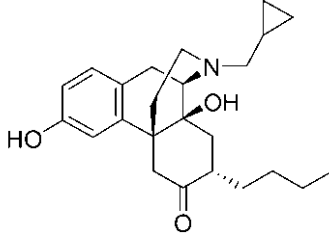
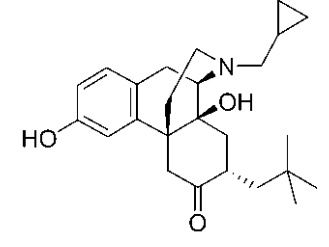
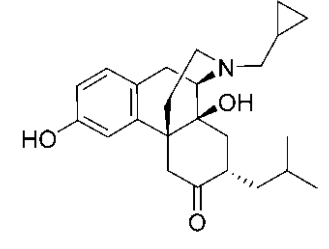
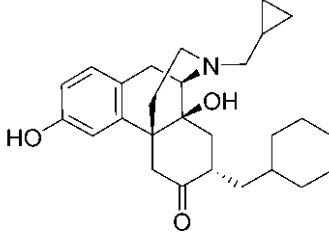
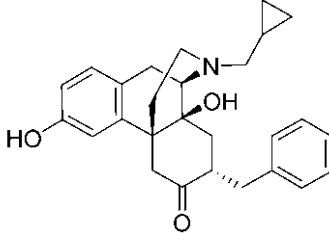
10

20

30

40

36		
37		10
38		20
42		
43		30
62		40
64		

65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	

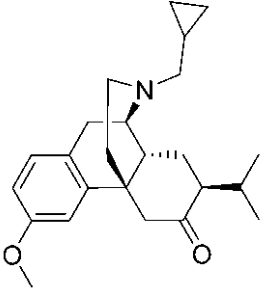
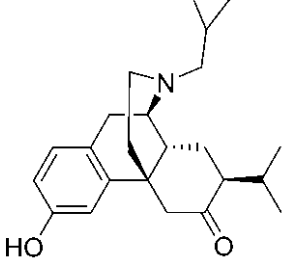
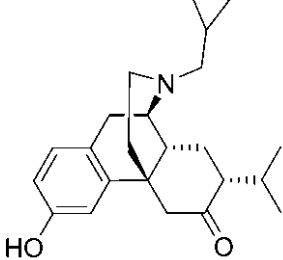
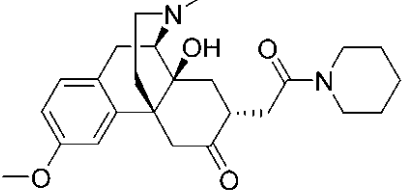
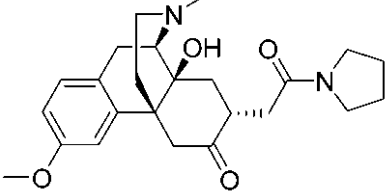
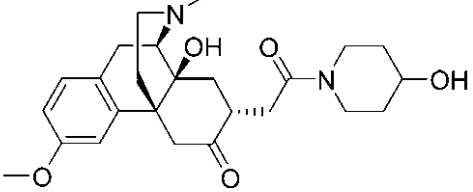
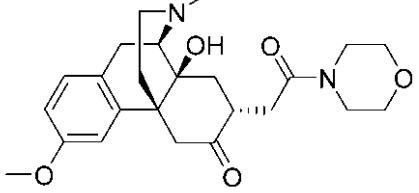
10

20

30

40



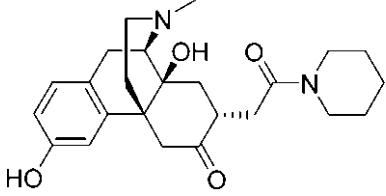
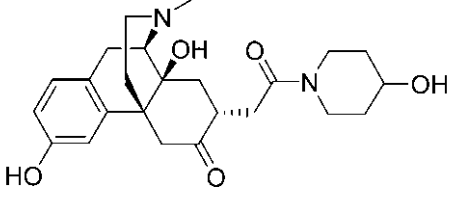
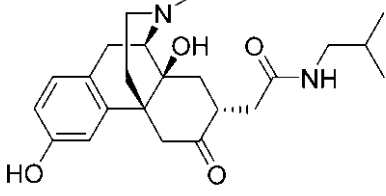
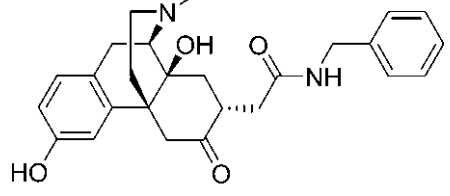
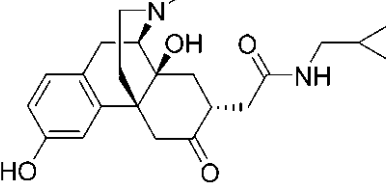
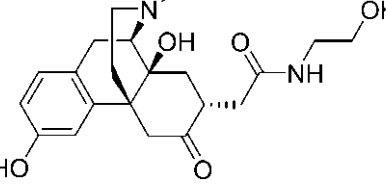
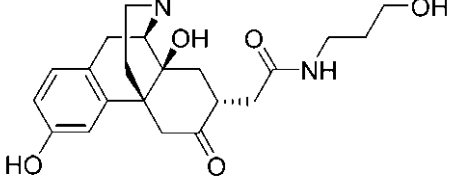
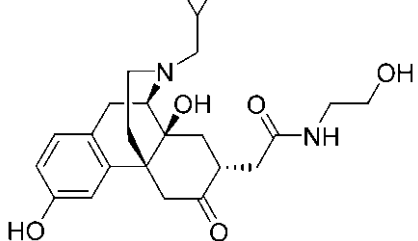
72	
73	
74	
76	
77	
78	
79	

10

20

30

40

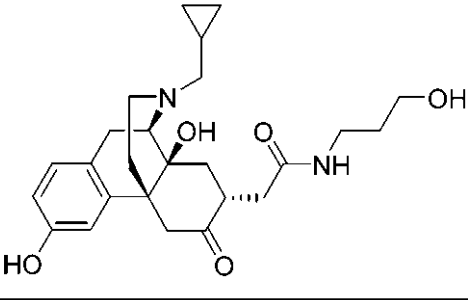
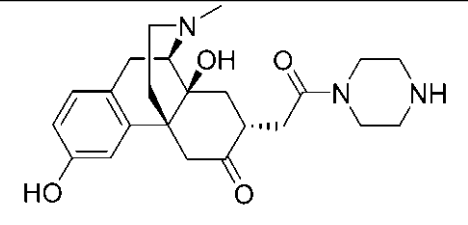
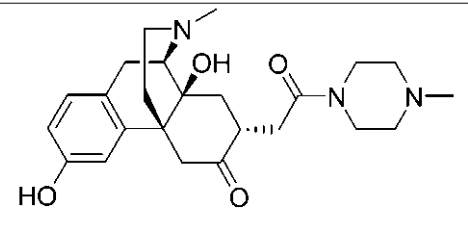
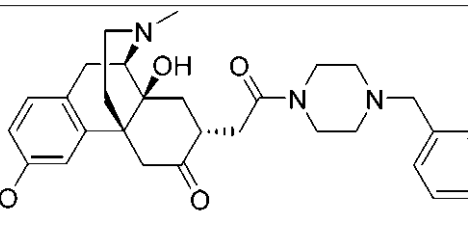
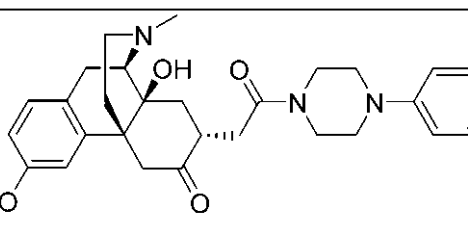
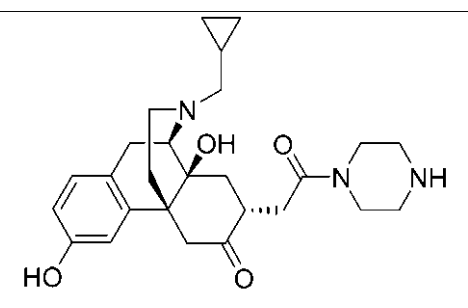
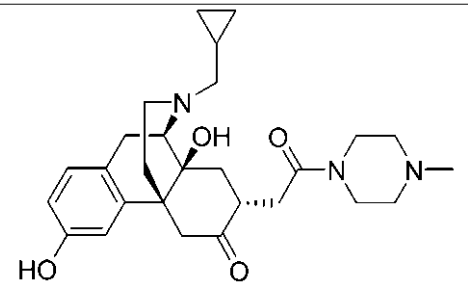
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	

10

20

30

40

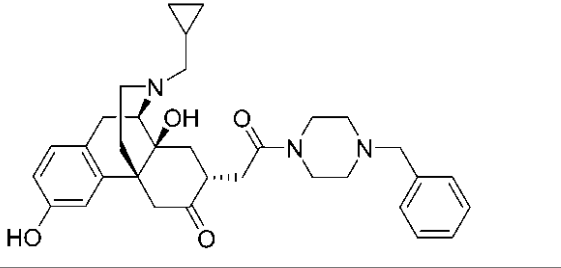
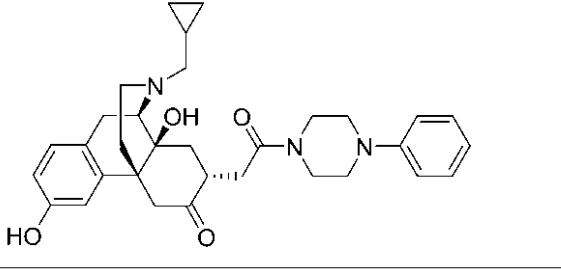
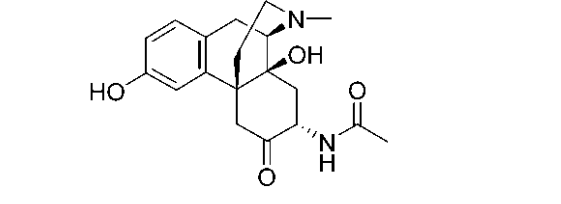
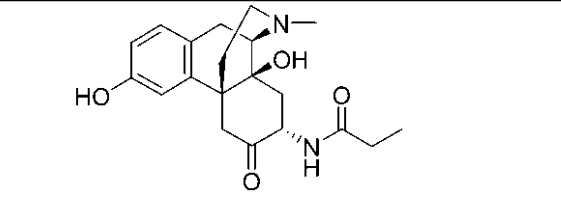
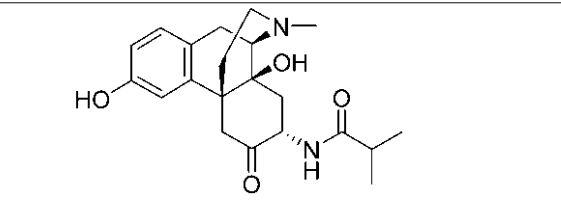
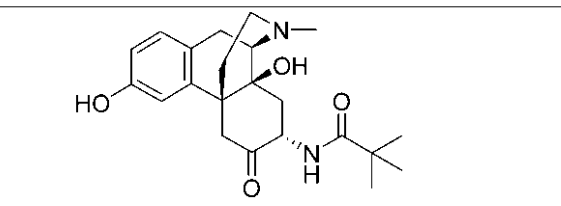
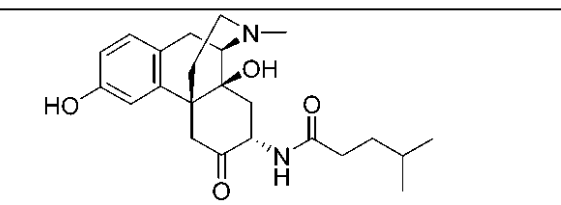
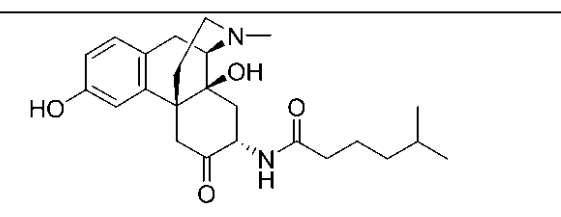
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	

10

20

30

40

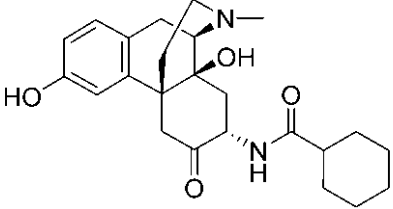
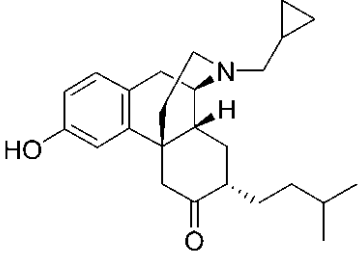
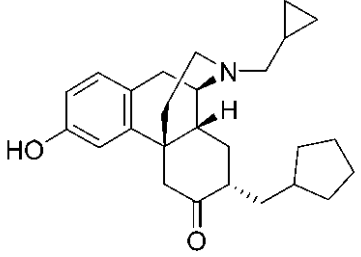
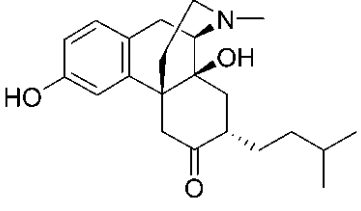
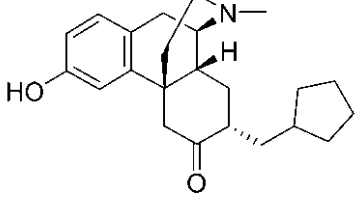
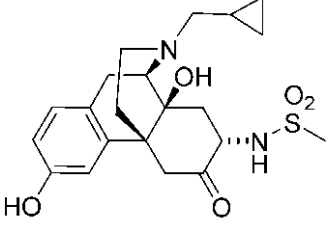
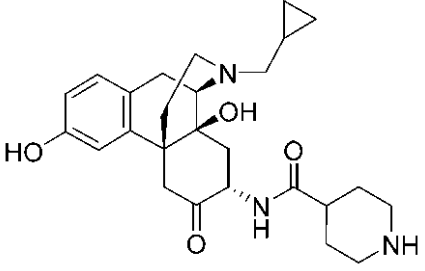
95	
96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	

10

20

30

40

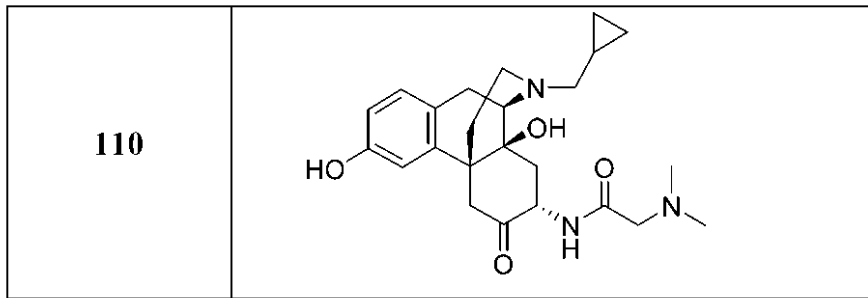
103	
104	
105	
106	
107	
108	
109	

10

20

30

40



【 0 2 1 4 】

表 1、1 A、および 1 B の化合物の例の化学名が表 2 において提供されている。

【 0 2 1 5 】

【表 4】

表 2

化合物番号	化学名
1	エチル 2-((4bR,7R, 8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-8a-ヒドロキシ-3-メトキシ-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エビミノエタノ)フェナントレン-7-イル)アセテート
8	2-((4bR,7R,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-8a-ヒドロキシ-3-メトキシ-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エビミノエタノ)フェナントレン-7-イル)酢酸
9	2-((4bR,7R,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-3,8 a-ジヒドロキシ-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エビミノエタノ)フェナントレン-7-イル)酢酸
10	2,2'-((4bR,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-8a-ヒドロキシ-3-メトキシ-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エビミノエタノ)フェナントレン-7,7-ジイル)二酢酸
12	2,2'-((4bR,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-3,8a-ジヒドロキシ-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エビミノエタノ)フェナントレン-7,7-ジイル)二酢酸
13	(S)-2-(2-((4bR,7R,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-8a-ヒドロキシ-3-メトキシ-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エビミノエタノ)フェナントレン-7-イル)アセトアミド)プロパン酸
15	(S)-2-(2-((4bR,7R,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-3,8a-ジヒドロキシ-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エビミノエタノ)フェナントレン-7-イル)アセトアミド)プロパン酸
16	(S)-1-(2-((4bR,7R,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-8a-ヒドロキシ-3-メトキシ-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エビミノエタノ)フェナントレン-7-イル)アセチル)ピロリジン-2-カルボン酸
17	(S)-1-(2-((4bR,7R,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-3,8a-ジヒドロキシ-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エビミノエタノ)フェナントレン-7-イル)アセチル)ピロリジン-2-カルボン酸
18	(S)-2-(2-((4bR,7R,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-8a-ヒドロキシ-3-メトキシ-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エビミノエタノ)フェナントレン-7-イル)アセトアミド)-4-メチルペンタン酸
19	(S)-2-(2-((4bR,7R,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-3,8a-ジヒドロキシ-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エビミノエタノ)フェナントレン-7-イル)アセトアミド)-4-メチルペンタン酸
23	(4bR,7S,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-8a-ヒドロキシ-7-イソプロトキシ-3-メトキシ-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エビミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン
24	(4bR,7S,8aS,9R)-7-(ベンジルオキシ)-11-(シクロプロピルメチル)-8a-ヒドロキシ-3-メトキシ-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エビミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン
25	(4bR,7S,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-7,8a-ジヒドロキシ-3-メトキシ-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エビミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン
26	N-((4bR,7S,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-8a-ヒドロキシ-3-メトキシ-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エビミノエタノ)フェナントレン-7-イル)イソブチルアミド

10

20

30

40

27	N-((4bR,7S,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-3,8a-ジヒドロキシ-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エビミノエタノ)フェナントレン-7-イル)イソブチルアミド	
28	N-((4bR,7S,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-3,8a-ジヒドロキシ-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エビミノエタノ)フェナントレン-7-イル)アセトアミド	
29	N-((4bR,7S,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-3,8a-ジヒドロキシ-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エビミノエタノ)フェナントレン-7-イル)プロピオンアミド	
30	N-((4bR,7S,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-3,8a-ジヒドロキシ-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エビミノエタノ)フェナントレン-7-イル)-4-メチルペンタンアミド	10
31	N-((4bR,7S,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-3,8a-ジヒドロキシ-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エビミノエタノ)フェナントレン-7-イル)-5-メチルヘキササンアミド	
32	N-((4bR,7S,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-3,8a-ジヒドロキシ-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エビミノエタノ)フェナントレン-7-イル)ピパルアミド	
33	N-((4bR,7S,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-3,8a-ジヒドロキシ-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エビミノエタノ)フェナントレン-7-イル)-3-メチルブタンアミド	20
34	N-((4bR,7S,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-3,8a-ジヒドロキシ-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エビミノエタノ)フェナントレン-7-イル)シクロプロパンカルボキサミド	
35	N-((4bR,7S,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-3,8a-ジヒドロキシ-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エビミノエタノ)フェナントレン-7-イル)シクロペンタンカルボキサミド	
36	N-((4bR,7S,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-3,8a-ジヒドロキシ-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エビミノエタノ)フェナントレン-7-イル)ベンズアミド	
37	(S)-N-((4bR,7S,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-3,8a-ジヒドロキシ-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エビミノエタノ)フェナントレン-7-イル)-2-メチルブタンアミド	30
38	N-((4bR,7S,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-3,8a-ジヒドロキシ-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エビミノエタノ)フェナントレン-7-イル)シクロヘキササンカルボキサミド	
42	N-((4bR,7S,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-3,8a-ジヒドロキシ-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エビミノエタノ)フェナントレン-7-イル)エタンスルホンアミド	
43	N-((4bR,7S,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-3,8a-ジヒドロキシ-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エビミノエタノ)フェナントレン-7-イル)ベンゼンスルホンアミド	
46	(4bR,7S,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-8a-ヒドロキシ-7-(2-ヒドロキシエチル)-3-メトキシ-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エビミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン	40
48	(4bR,7S,8aS,9R)-7-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-11-(シクロプロピルメチル)-8a-ヒドロキシ-3-メトキシ-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エビミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン	
49	(4bR,7S,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-8a-ヒドロキシ-3-メトキシ-7-(2-メトキシエチル)-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エビミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン	



50	(4bR,7S,8aS,9R)-7-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-8a-ヒドロキシ-3-メトキシ-11-メチル-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン	
54	(4bR,7S,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-3,8a-ジヒドロキシ-7-(2-ヒドロキシエチル)-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン	
58	(4bR,7S,8aS,9R)-3-(ベンジルオキシ)-11-(シクロプロピルメチル)-8a-ヒドロキシ-7-(2-ヒドロキシエチル)-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン	
59	エチル 2-((4bR,7R,8aS,9R)-8a-ヒドロキシ-3-メトキシ-11-メチル-6-オキシ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-7-イル)アセテート	10
60	2-((4bR,7R,8aS,9R)-8a-ヒドロキシ-3-メトキシ-11-メチル-6-オキシ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-7-イル)酢酸	
61	2-((4bR,7R,8aS,9R)-3,8a-ジヒドロキシ-11-メチル-6-オキシ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-7-イル)酢酸	
62	(4bR,8aS,9R,E)-11-(シクロプロピルメチル)-8a-ヒドロキシ-3-メトキシ-7-(3-メチルブチリデン)-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン	20
64	(4bR,7S,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-3,8a-ジヒドロキシ-7-イソペンチル-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン	
65	(4bR,7S,8aS,9R)-7-(シクロペンチルメチル)-11-(シクロプロピルメチル)-3,8a-ジヒドロキシ-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン	
66	(4bR,7S,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-3,8a-ジヒドロキシ-7-(2-メチルブチル)-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン	
67	(4bR,7S,8aS,9R)-7-ブチル-11-(シクロプロピルメチル)-3,8a-ジヒドロキシ-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン	30
68	(4bR,7S,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-3,8a-ジヒドロキシ-7-ネオペンチル-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン	
69	(4bR,7S,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-3,8a-ジヒドロキシ-7-イソブチル-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン	
70	(4bR,7S,8aS,9R)-7-(シクロヘキシルメチル)-11-(シクロプロピルメチル)-3,8a-ジヒドロキシ-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン	
71	(4bR,7S,8aS,9R)-7-ベンジル-11-(シクロプロピルメチル)-3,8a-ジヒドロキシ-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン	40
72	(4bS,7S,8aR,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-7-イソプロピル-3-メトキシ-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン	
73	(4bS,7S,8aR,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-3-ヒドロキシ-7-イソプロピル-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン	

74	(4bS,7R,8aR,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-3-ヒドロキシ-7-イソプロピル-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン	
75	(2-((4bR,7R,8aS,9R)-3,8a-ジヒドロキシ-11-メチル-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-7-イル)アセチル)-L-アラニン	
76	(4bR,7R,8aS,9R)-8a-ヒドロキシ-3-メトキシ-11-メチル-7-(2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン	
77	(4bR,7R,8aS,9R)-8a-ヒドロキシ-3-メトキシ-11-メチル-7-(2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン	10
78	(4bR,7R,8aS,9R)-8a-ヒドロキシ-7-(2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-3-メトキシ-11-メチル-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン	
79	(4bR,7R,8aS,9R)-8a-ヒドロキシ-3-メトキシ-11-メチル-7-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン	
80	(4bR,7R,8aS,9R)-3,8a-ジヒドロキシ-11-メチル-7-(2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン	20
81	(4bR,7R,8aS,9R)-3,8a-ジヒドロキシ-7-(2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-11-メチル-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン	
82	2-((4bR,7R,8aS,9R)-3,8a-ジヒドロキシ-11-メチル-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-7-イル)-N-イソブチルアセトアミド	
83	N-ベンジル-2-((4bR,7R,8aS,9R)-3,8a-ジヒドロキシ-11-メチル-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-7-イル)アセトアミド	
84	N-(シクロプロピルメチル)-2-((4bR,7R,8aS,9R)-3,8a-ジヒドロキシ-11-メチル-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-7-イル)アセトアミド	30
85	2-((4bR,7R,8aS,9R)-3,8a-ジヒドロキシ-11-メチル-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-7-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アセトアミド	
86	2-((4bR,7R,8aS,9R)-3,8a-ジヒドロキシ-11-メチル-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-7-イル)-N-(3-ヒドロキシプロピル)アセトアミド	
87	2-((4bR,7R,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-3,8a-ジヒドロキシ-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-7-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アセトアミド	
88	2-((4bR,7R,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-3,8a-ジヒドロキシ-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-7-イル)-N-(3-ヒドロキシプロピル)アセトアミド	40
89	(4bR,7R,8aS,9R)-3,8a-ジヒドロキシ-11-メチル-7-(2-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)エチル)-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン	
90	(4bR,7R,8aS,9R)-3,8a-ジヒドロキシ-11-メチル-7-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン	

91	(4bR,7R,8aS,9R)-7-(2-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-3,8a-ジヒドロキシ-11-メチル-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン	
92	(4bR,7R,8aS,9R)-3,8a-ジヒドロキシ-11-メチル-7-(2-オキソ-2-(4-フェニルピペラジン-1-イル)エチル)-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン	
93	(4bR,7R,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-3,8a-ジヒドロキシ-7-(2-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)エチル)-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン	
94	(4bR,7R,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-3,8a-ジヒドロキシ-7-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン	10
95	(4bR,7R,8aS,9R)-7-(2-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-11-(シクロプロピルメチル)-3,8a-ジヒドロキシ-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン	
96	(4bR,7R,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-3,8a-ジヒドロキシ-7-(2-オキソ-2-(4-フェニルピペラジン-1-イル)エチル)-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン	
97	N-((4bR,7S,8aS,9R)-3,8a-ジヒドロキシ-11-メチル-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-7-イル)アセトアミド	20
98	N-((4bR,7S,8aS,9R)-3,8a-ジヒドロキシ-11-メチル-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-7-イル)プロピオンアミド	
99	N-((4bR,7S,8aS,9R)-3,8a-ジヒドロキシ-11-メチル-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-7-イル)イソブチルアミド	
100	N-((4bR,7S,8aS,9R)-3,8a-ジヒドロキシ-11-メチル-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-7-イル)ピバルアミド	
101	N-((4bR,7S,8aS,9R)-3,8a-ジヒドロキシ-11-メチル-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-7-イル)-4-メチルペンタンアミド	30
102	N-((4bR,7S,8aS,9R)-3,8a-ジヒドロキシ-11-メチル-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-7-イル)-5-メチルヘキサンアミド	
103	N-((4bR,7S,8aS,9R)-3,8a-ジヒドロキシ-11-メチル-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-7-イル)シクロヘキサンカルボキサミド	
104	(4bS,7S,8aR,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-3-ヒドロキシ-7-イソペンチル-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン	
105	(4bS,7S,8aR,9R)-7-(シクロペンチルメチル)-11-(シクロプロピルメチル)-3-ヒドロキシ-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン	40
106	(4bR,7S,8aS,9R)-3,8a-ジヒドロキシ-7-イソペンチル-11-メチル-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン	
107	(4bS,7S,8aR,9R)-7-(シクロペンチルメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン	

108	N-((4bR,7S,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-3,8a-ジヒドロキシ-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-7-イル)メタンスルホンアミド
109	N-((4bR,7S,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-3,8a-ジヒドロキシ-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-7-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
110	N-((4bR,7S,8aS,9R)-11-(シクロプロピルメチル)-3,8a-ジヒドロキシ-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-7-イル)-2-(ジメチルアミノ)アセトアミド

10

## 【0216】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^1$  が - O - PG であり、PG がヒドロキシル保護基であり、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a1}$ 、および  $R^{4b1}$  が式 I - A に関連して上で定義された通りである、式 I - A ~ X I I I - A のうちのいずれか 1 つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

## 【0217】

別の実施形態では、本発明の化合物は、 $R^1$  が - O - PG であり、PG がヒドロキシル保護基であり、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、および  $R^{4b}$  が式 I に関連して上で定義された通りである、式 I ~ X I I I のうちのいずれか 1 つで表される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

20

## 【0218】

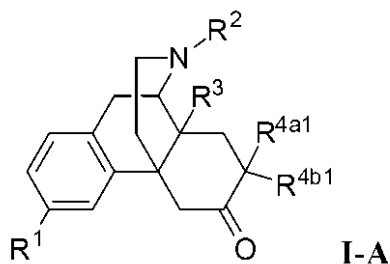
一態様では、本発明の開示は、以下の特定の実施形態をもたらす：

## 【0219】

実施形態 I : 式 I - A :

## 【0220】

## 【化47】



30

(式中、

$R^1$  は、水素、OH、ハロ、シアノ、カルボキシ、もしくはアミノカルボニルであるか、またはアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、もしくはアルキニルオキシ（これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で場合によって置換されており、前記アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または 3 つの、独立して選択される  $R^{11a}$  基で場合によって置換されている）であるか、または - O - PG (式中、PG はヒドロキシル保護基である) であり、

40

$R^2$  は、

(a) 水素もしくはカルボキサミドであるか、または

(b) アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルケニル)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、

50

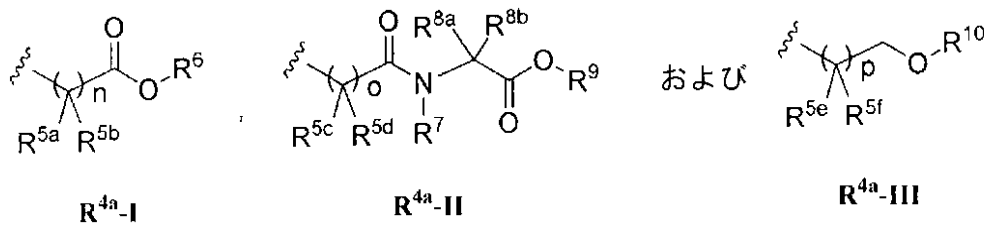
アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、(アリアルアルコキシ)カルボニル、または(ヘテロアリアルアルコキシ)カルボニルであり、これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されており、前記アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または3つの、独立して選択される $R^{11a}$ 基で場合によって置換されており、

$R^3$ は、水素、OH、もしくはハロであるか、またはアルコキシ、アルキルアミノ、もしくはジアルキルアミノ(これらのうちのいずれかは、ヒドロキシル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されており、前記アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または3つの、独立して選択される $R^{11a}$ 基で場合によって置換されている)であり、

$R^{4a1}$ は、 $C_3 \sim C_6$ アルキル、アリアルアルキル、(シクロアルキル)アルキル、 $C_3 \sim C_6$ アルコキシ、アラルキルオキシ、 $-N(H)COR^{4c}$ 、 $-CH_2C(=O)NR^{4d}R^{4e}$ 、 $-N(H)SO_2R^{4f}$ 、

【0221】

【化48】



からなる群から選択され、

$R^{4b1}$ は、水素および $R^{4a-I}$ からなる群から選択されるか、または

$R^{4a1}$ および $R^{4b1}$ は一緒になってアルケニルを形成し、

$R^{4c}$ は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリアルアルキル、またはアリアルであり、これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されており、前記アリアルおよびシクロアルキルは、1、2、または3つの、独立して選択される $R^{11a}$ 基で場合によって置換されており、

$R^{4d}$ は、水素であるか、またはアルキル、シクロアルキル、アリアルアルキル、もしくはアリアル(これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されており、前記アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または3つの、独立して選択される $R^{11a}$ 基で場合によって置換されている)であり、

$R^{4e}$ は、水素であるか、またはヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、もしくは3つの置換基で場合によって

置換されているアルキルであるか、あるいは

$R^{4d}$  および  $R^{4e}$  は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって 4 ~ 8 員のヘテロシクロを形成し、前記ヘテロシクロは、アルキル、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アミノカルボニル、アリーラルキル、およびアリールからなる群からそれぞれ独立して選択される 1 または 2 つの置換基で場合によって置換されており、前記アルキル、アリーラルキル、およびアリールは、1、2、または 3 つの、独立して選択される  $R^{11a}$  基で場合によって置換されており、

$R^{4f}$  は、アルキル、シクロアルキル、アリーラルキル、またはアリールであり、これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で場合によって置換されており、前記アリールおよびシクロアルキルは、1、2、または 3 つの、独立して選択される  $R^{11a}$  基で場合によって置換されており、

各  $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、および  $R^{5f}$  は、水素およびアルキルからなる群から独立して選択され、

$R^6$  は、水素またはアルキルであり、

$R^7$  は、水素またはアルキルであり、

$R^{8a}$  は、水素であるか、またはアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルケニル)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、アリーラルキル、もしくはヘテロアリーラルキル(これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で場合によって置換されており、前記アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または 3 つの、独立して選択される  $R^{11a}$  基で場合によって置換されている)であり、

$R^{8b}$  は、水素もしくはアルキルであり、前記アルキルは、アルキル、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、およびアミノカルボニルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2、もしくは 3 つの置換基で場合によって置換されているか、または

$R^{8a}$  および  $R^{8b}$  は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって 3 ~ 8 員のシクロアルキルを形成するか、または

$R^7$  および  $R^{8a}$  は、これらが結合している原子と一緒にあって 4 ~ 8 員のヘテロシクロを形成し、前記ヘテロシクロは、アルキル、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、およびアミノカルボニルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1 もしくは 2 つの置換基で場合によって置換されており、

$R^9$  は、水素またはアルキルであり、

$R^{10}$  は、水素であるか、またはアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルケニル)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、アリーラルキル、もしくはヘテロアリーラルキル(これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で場合によって置換されており、前記アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または 3 つの、独立して選択される  $R^{11a}$  基で場合

10

20

30

40

50

によって置換されている)であり、

各  $R^{11a}$  は、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、およびアルコシカルボニルからなる群から独立して選択され、

$n$  は、1、2、または3であり、

$o$  は、1、2、または3であり、

$p$  は、1、2、または3である)

を有する化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

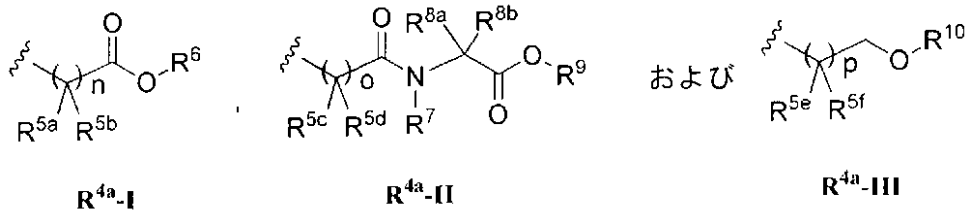
【0222】

実施形態 II :  $R^{4a1}$  が、

10

【0223】

【化49】



からなる群から選択され、

20

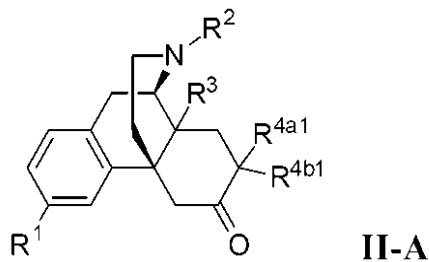
$R^{4b1}$  が、水素および  $R^{4a-I}$  からなる群から選択される、実施形態 I の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【0224】

実施形態 III : 式 II - A :

【0225】

【化50】



30

を有する実施形態 I もしくは II の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

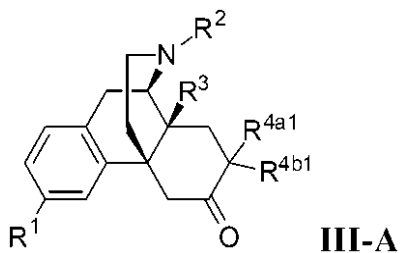
【0226】

実施形態 IV : 式 III - A :

【0227】

【化51】

40



を有する実施形態 III の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

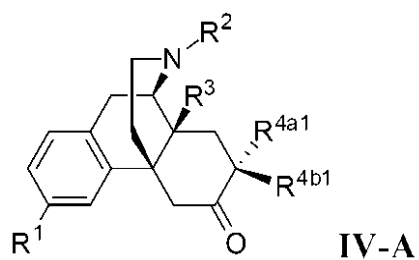
【0228】

実施形態 V : 式 IV - A :

50

【 0 2 2 9 】

【 化 5 2 】



10

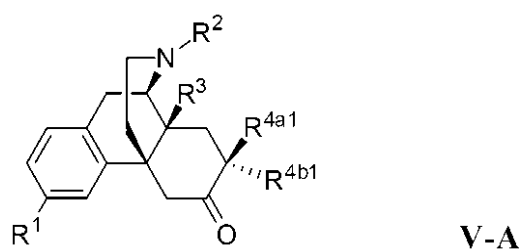
を有する実施形態 I V の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【 0 2 3 0 】

実施形態 V I : 式 V - A :

【 0 2 3 1 】

【 化 5 3 】



20

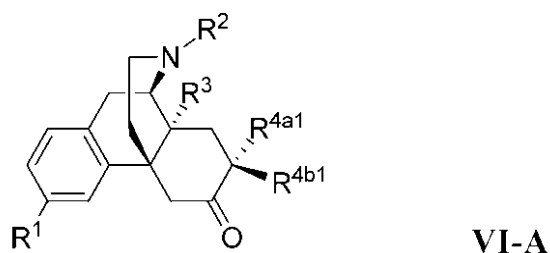
を有する実施形態 I V の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【 0 2 3 2 】

実施形態 V I I : 式 V I - A :

【 0 2 3 3 】

【 化 5 4 】



30

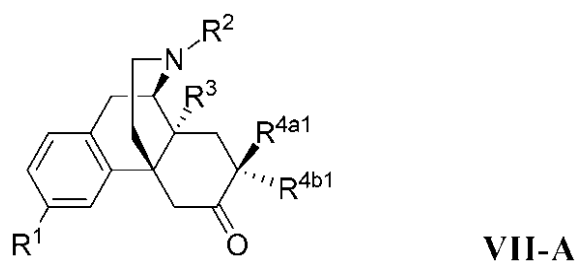
を有する実施形態 I I I の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【 0 2 3 4 】

実施形態 V I I I : 式 V I I - A :

【 0 2 3 5 】

【 化 5 5 】



40

を有する実施形態 I I I の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【 0 2 3 6 】

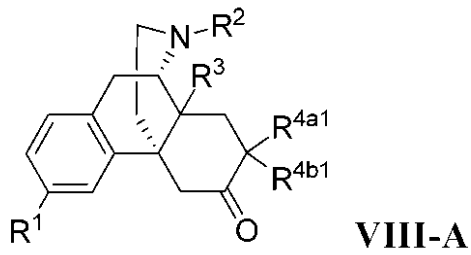
実施形態 I X : 式 V I I I - A :

50



【 0 2 3 7 】

【 化 5 6 】



10

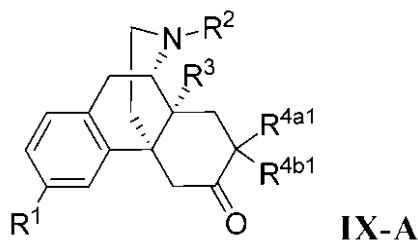
を有する実施形態 I または I I の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【 0 2 3 8 】

実施形態 X : 式 I X - A :

【 0 2 3 9 】

【 化 5 7 】



20

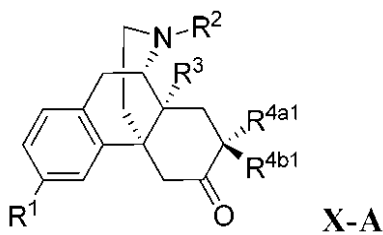
を有する実施形態 I X の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【 0 2 4 0 】

実施形態 X I : 式 X - A :

【 0 2 4 1 】

【 化 5 8 】



30

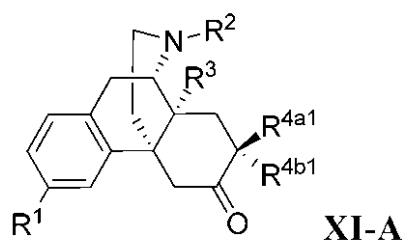
を有する実施形態 X の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【 0 2 4 2 】

実施形態 X I I : 式 X I - A :

【 0 2 4 3 】

【 化 5 9 】



40

を有する実施形態 X の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

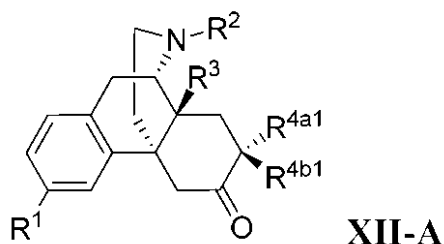
【 0 2 4 4 】

50

実施形態 X I I I : 式 X I I - A :

【 0 2 4 5 】

【 化 6 0 】



10

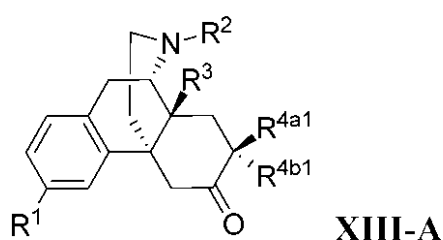
を有する実施形態 I X の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【 0 2 4 6 】

実施形態 X I V : 式 X I I I - A :

【 0 2 4 7 】

【 化 6 1 】



20

を有する実施形態 I X の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【 0 2 4 8 】

実施形態 X V : R<sup>1</sup> が水素、OH、ハロ、シアノ、カルボキシ、もしくはアミノカルボニルであるか、またはアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、もしくはアルキニルオキシ（これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で場合によって置換されており、前記アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または 3 つの、独立して選択される R<sup>1</sup> 基で場合によって置換されている）である、実施形態 I から I V のいずれか 1 つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

30

【 0 2 4 9 】

実施形態 X V I : R<sup>1</sup> が OH または非置換の C<sub>1</sub> - 6 アルコキシである、実施形態 I から X V のいずれか 1 つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【 0 2 5 0 】

実施形態 X V I I : R<sup>2</sup> が水素またはカルボキサミドである、実施形態 I から X V I のいずれか 1 つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

40

【 0 2 5 1 】

実施形態 X V I I I : R<sup>2</sup> が、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル、（ヘテロシクロ）アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、（アリールアルコキシ）カルボニル、または（ヘテロアリールアルコキシ）カルボニルであり、これらのうちのいずれかが、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘ

50

テロアリアル、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されており、前記アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルが、1、2、または3つの、独立して選択される $R^{11a}$ 基で場合によって置換されている、実施形態IからXVIIのいずれか1つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【0252】

実施形態XIX： $R^2$ が、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ アルキル、ハロ、ハロ( $C_{1-4}$ )アルキル、アミノ、 $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ( $C_{1-4}$ )アルキルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-4}$ アルコキシ、および $C_{1-4}$ アルコキシカルボニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されている $C_{3-7}$ (シクロアルキル)( $C_{1-4}$ )アルキルまたは $C_{3-7}$ (シクロアルケニル)( $C_{1-4}$ )アルキルである、実施形態XVIIの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

10

【0253】

実施形態XX： $R^2$ が、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ アルキル、ハロ、ハロ( $C_{1-4}$ )アルキル、アミノ、 $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ( $C_{1-4}$ )アルキルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-4}$ アルコキシ、および $C_{1-4}$ アルコキシカルボニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されているシクロプロピル( $C_{1-4}$ )アルキル、シクロブチル( $C_{1-4}$ )アルキル、シクロペンチル( $C_{1-4}$ )アルキル、またはシクロヘキシル( $C_{1-4}$ )アルキルである、実施形態XIXの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

20

【0254】

実施形態XXI： $R^3$ が水素である、実施形態IからXXのいずれか1つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【0255】

実施形態XXII： $R^3$ がヒドロキシである、実施形態IからXXのいずれか1つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【0256】

実施形態XXIII： $R^{4a1}$ が $C_3 \sim C_6$ アルキルである、実施形態IからXXIIのいずれか1つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

30

【0257】

実施形態XXIV： $R^{4a1}$ がアリアルアルキルである、実施形態IからXXIIのいずれか1つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【0258】

実施形態XXV： $R^{4a1}$ が(シクロアルキル)アルキルである、実施形態IからXXIIのいずれか1つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【0259】

実施形態XXVI： $R^{4a1}$ が $C_3 \sim C_6$ アルコキシである、実施形態IからXXIIのいずれか1つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

40

【0260】

実施形態XXVII： $R^{4a1}$ がアラルキルオキシである、実施形態IからXXIIのいずれか1つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【0261】

実施形態XXVIII： $R^{4a1}$ が $N(H)COR^{4c}$ である、実施形態IからXXIIのいずれか1つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【0262】

実施形態XXIX： $R^{4c}$ がアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリアルアルキル、またはアリアルである、実施形態XXVIIの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

50

## 【0263】

実施形態XXX:  $R^{4a1}$  が  $-CH_2C(=O)NR^{4d}R^{4e}$  である、実施形態IからXXIIのいずれか1つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【0264】

実施形態XXXI:  $R^{4d}$  および  $R^{4e}$  が、これらが結合している窒素原子と一緒にあって4~8員のヘテロシクロを形成し、前記ヘテロシクロが、アルキル、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アミノカルボニル、アリーラルキル、およびアリールからなる群からそれぞれ独立して選択される1または2つの置換基で場合によって置換されており、前記アルキル、アリーラルキル、およびアリールが、1、2、または3つの、独立して選択される  $R^{11a}$  基で場合によって置換されている、実施形態XXXの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

10

## 【0265】

実施形態XXXII:  $R^{4d}$  および  $R^{4e}$  が、これらが結合している窒素原子と一緒にあって5または6員のヘテロシクロを形成し、前記ヘテロシクロが、アルキル、アリーラルキル、およびアリールからなる群から独立して選択される1つの置換基で場合によって置換されており、前記アルキル、アリーラルキル、およびアリールが、1、2、または3つの、独立して選択される  $R^{11a}$  基で場合によって置換されている、実施形態XXXIの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

20

## 【0266】

実施形態XXXIII:  $R^{4d}$  が、アルキル、アリーラルキル、またはアリールであり、これらのうちのいずれかが、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されており、前記アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルが、1、2、または3つの、独立して選択される  $R^{11a}$  基で場合によって置換されており、 $R^{4e}$  が水素である、実施形態XXXの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

30

## 【0267】

実施形態XXXIV:  $R^{4a1}$  が  $-N(H)SO_2R^{4f}$  である、実施形態IからXXIIのいずれか1つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【0268】

実施形態XXXV:  $R^{4f}$  が、アルキルまたはアリールであり、前記アリールが、1、2、または3つの、独立して選択される  $R^{11a}$  基で場合によって置換されている、実施形態XXXIVの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

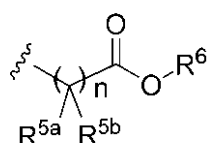
## 【0269】

実施形態XXXVI:  $R^{4a1}$  が、

## 【0270】

## 【化62】

40



である、実施形態IからXXIIのいずれか1つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【0271】

実施形態XXXVII:  $R^{5a}$  および  $R^{5b}$  がそれぞれ水素である、実施形態XXXVIの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

50

## 【0272】

実施形態 XXXVII : n が 1 である、実施形態 XXXVI または XXXVII の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【0273】

実施形態 XXXIX : R<sup>6</sup> が、水素および C<sub>1</sub> - 4 アルキルからなる群から選択される、実施形態 XXXVI から XXXVII のいずれか 1 つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【0274】

実施形態 XL : R<sup>6</sup> が水素である、実施形態 XXXIX の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

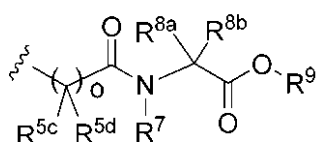
10

## 【0275】

実施形態 XLI : R<sup>4a</sup> が、

## 【0276】

## 【化63】



である、実施形態 I から XII のいずれか 1 つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

20

## 【0277】

実施形態 XLII : R<sup>5c</sup> および R<sup>5d</sup> がそれぞれ水素である、実施形態 XLI の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【0278】

実施形態 XLIII : o が 1 である、実施形態 XLI または XLII の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【0279】

実施形態 XLIV : R<sup>8b</sup> が、水素である、実施形態 XLI から XLIII のいずれか 1 つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

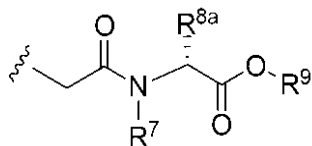
30

## 【0280】

実施形態 XLV : R<sup>4a</sup> が、

## 【0281】

## 【化64】



である、実施形態 XLI の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

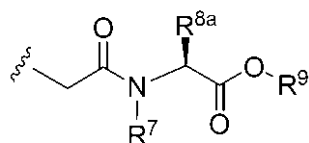
40

## 【0282】

実施形態 XLVI : R<sup>4a</sup> が、

## 【0283】

## 【化65】



である、実施形態 XLI の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

50

## 【0284】

実施形態XLVII：R<sup>8a</sup>が、水素またはC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルであり、前記アルキルが、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1または2つの置換基で場合によって置換されており、前記アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルが、1、2、または3つの、独立して選択されるR<sup>11a</sup>基で場合によって置換されている、実施形態XLIからXLVIIのいずれか1つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【0285】

実施形態XLVIII：R<sup>7</sup>が水素である、実施形態XLIからXLVIIIのいずれか1つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【0286】

実施形態XLIIX：R<sup>7</sup>およびR<sup>8a</sup>が、これらが結合している原子と一緒に5員のヘテロシクロを形成する、実施形態XLIからXLVIIのいずれか1つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【0287】

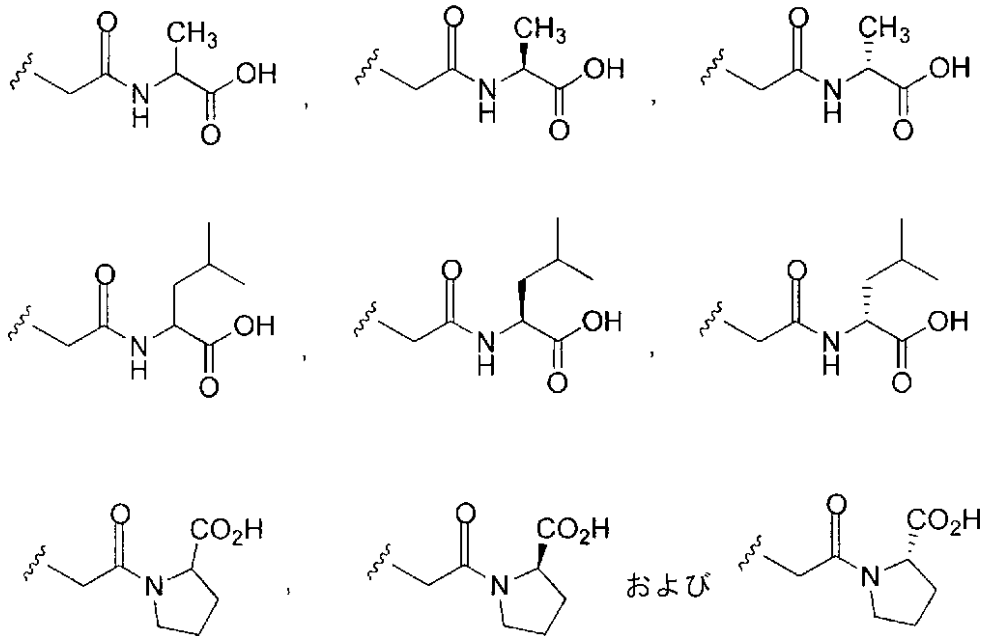
実施形態L：R<sup>9</sup>が水素である、実施形態XLIからXLIIXのいずれか1つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【0288】

実施形態LI：R<sup>4a1</sup>が、

## 【0289】

## 【化66】



からなる群から選択される、実施形態XLIの化合物。

## 【0290】

実施形態LII：R<sup>4a1</sup>が、

## 【0291】

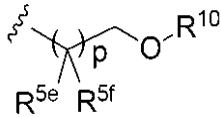
10

20

30

40

## 【化 6 7】



である、実施形態 I から X X I I のいずれか 1 つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【 0 2 9 2】

実施形態 L I I I :  $R^{5e}$  および  $R^{5f}$  がそれぞれ水素である、実施形態 L I I I の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。 10

## 【 0 2 9 3】

実施形態 L I V :  $p$  が 1 である、実施形態 L I I または L I I I の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【 0 2 9 4】

実施形態 L V :  $R^{10}$  が水素であるか、またはアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、もしくはアリールアルキル（これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で場合によって置換されており、前記アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または 3 つの、独立して選択される  $R^{11a}$  基で場合によって置換されている）である、実施形態 L I I から L I V のいずれか 1 つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。 20

## 【 0 2 9 5】

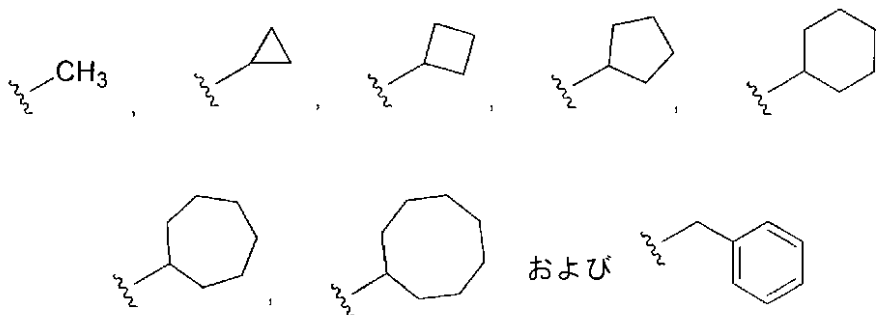
実施形態 L V I :  $R^{10}$  が水素である、実施形態 L V の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【 0 2 9 6】

実施形態 L V I I :  $R^{10}$  が、

## 【 0 2 9 7】

## 【化 6 8】



からなる群から選択される、実施形態 L V の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【 0 2 9 8】

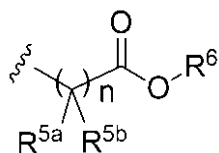
実施形態 L V I I I :  $R^{4b1}$  が水素である、実施形態 I から L V I I I のいずれか 1 つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【 0 2 9 9】

実施形態 L I X :  $R^{4b1}$  が、

## 【 0 3 0 0】

【化69】



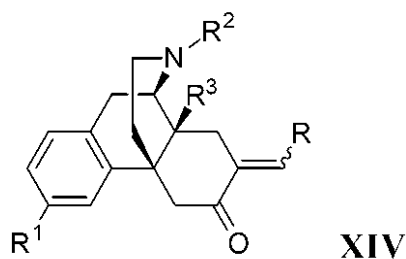
である、実施形態 I から L V I I のいずれか 1 つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【0301】

実施形態 L X : 式 X I V :

【0302】

【化70】



10

20

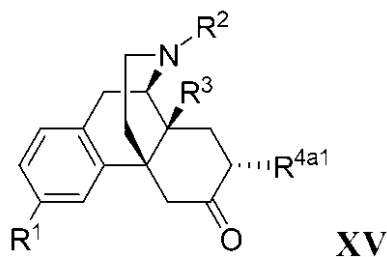
(式中、Rは、水素、アルキル、またはシクロアルキルである)を有する、実施形態 I V の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物。

【0303】

実施形態 L X I : 式 X V :

【0304】

【化71】



30

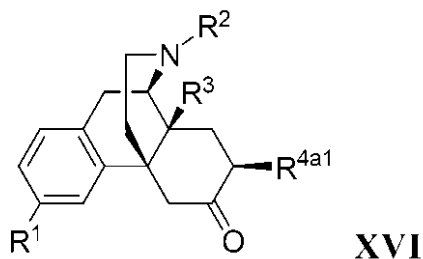
を有する、実施形態 I の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物。

【0305】

実施形態 L X I I : 式 X V I :

【0306】

【化72】



40

を有する、実施形態 I の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物。

【0307】

50



実施形態 L X I I I : R<sup>1</sup> が、OH およびメトキシからなる群から選択され、R<sup>2</sup> が、-CH<sub>3</sub> および -CH<sub>2</sub> (シクロプロピル) からなる群から選択され、R<sup>3</sup> が、水素および OH からなる群から選択される、実施形態 L X I または L X I I の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物。

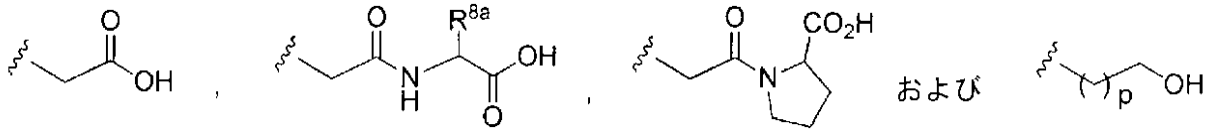
【0308】

実施形態 L X I V : R<sup>4 a 1</sup> が、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、(シクロアルキル) アルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、アラルキルオキシ、-N(H)COR<sup>4 c</sup>、-CH<sub>2</sub>C(=O)NR<sup>4 d</sup>R<sup>4 e</sup>、-N(H)SO<sub>2</sub>R<sup>4 f</sup>、

【0309】

【化73】

10



からなる群から選択される、実施形態 L X I から L X I I I のいずれか 1 つの化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物。

【0310】

実施形態 L X V :

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

20

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

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

N - ((4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)イソブチルアミド;

30

N - ((4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)イソブチルアミド;

N - ((4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)アセトアミド;

N - ((4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)プロピオンアミド;

N - ((4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル) - 4 - メチルペンタンアミド;

40

N - ((4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル) - 5 - メチルヘキサンアミド;

N - ((4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)ピバルアミド;

N - ((4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9,

50

4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル) - 3 - メチルブタンアミド ;  
 N - ( ( 4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R ) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 3 , 8 a  
 - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 ,  
 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)シクロプロパンカルボキサミド ;  
 N - ( ( 4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R ) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 3 , 8 a  
 - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 ,  
 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)シクロペンタンカルボキサミド ;  
 N - ( ( 4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R ) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 3 , 8 a  
 - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 ,  
 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)ベンズアミド ;  
 ( S ) - N - ( ( 4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R ) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) -  
 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5  
 H - 9 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル) - 2 - メチルブタンアミ  
 ド ;  
 N - ( ( 4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R ) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 3 , 8 a  
 - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 ,  
 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)シクロヘキサンカルボキサミド ;  
 N - ( ( 4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R ) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 3 , 8 a  
 - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 ,  
 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)エタンスルホンアミド ;  
 N - ( ( 4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R ) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 3 , 8 a  
 - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 ,  
 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)ベンゼンスルホンアミド ;  
 ( 4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R ) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 8 a - ヒドロキシ  
 シ - 7 - ( 2 - ヒドロキシエチル) - 3 - メトキシ - 8 , 8 a , 9 , 1 0 - テトラヒドロ  
 - 5 H - 9 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 ( 7 H ) - オン ;  
 ( 4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R ) - 7 - ( 2 - (ベンジルオキシ)エチル) - 1 1 - (シ  
 クロプロピルメチル) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 8 , 8 a , 9 , 1 0 - テト  
 ラヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 ( 7 H ) - オン ;  
 ( 4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R ) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 8 a - ヒドロキシ  
 シ - 3 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエチル) - 8 , 8 a , 9 , 1 0 - テトラヒドロ -  
 5 H - 9 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 ( 7 H ) - オン ;  
 ( 4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R ) - 7 - ( 2 - (ベンジルオキシ)エチル) - 8 a - ヒ  
 ドロキシ - 3 - メトキシ - 1 1 - メチル - 8 , 8 a , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 5 H - 9  
 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 ( 7 H ) - オン ;  
 ( 4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R ) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 3 , 8 a - ジヒ  
 ドロキシ - 7 - ( 2 - ヒドロキシエチル) - 8 , 8 a , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 5 H -  
 9 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 ( 7 H ) - オン ;  
 ( 4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R ) - 3 - (ベンジルオキシ) - 1 1 - (シクロプロピル  
 メチル) - 8 a - ヒドロキシ - 7 - ( 2 - ヒドロキシエチル) - 8 , 8 a , 9 , 1 0 - テ  
 トラヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 ( 7 H ) - オン ;  
 エチル 2 - ( ( 4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R ) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 1  
 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b  
 - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)アセテート ;  
 2 - ( ( 4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R ) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 1 1 - メ  
 チル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - (エ  
 ピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)酢酸 ;  
 2 - ( ( 4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R ) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 1 1 - メチル - 6  
 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - (エピミノエ  
 タノ)フェナントレン - 7 - イル)酢酸 ;

10

20

30

40

50

(4 b R, 8 a S, 9 R, E) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 7 - (3 - メチルブチリデン) - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;

(4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 7 - イソペンチル - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;

(4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 7 - (シクロペンチルメチル) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;

(4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 7 - (2 - メチルブチル) - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;

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

(4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 7 - ネオペンチル - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;

(4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 7 - イソブチル - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;

(4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 7 - (シクロヘキシルメチル) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;

(4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 7 - ベンジル - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;

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

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

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

(2 - ((4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)アセチル) - L - アラニン;

(4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 11 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 2 - (ピペリジン - 1 - イル)エチル) - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;

(4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 11 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 2 - (ピロリジン - 1 - イル)エチル) - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;

(4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 8 a - ヒドロキシ - 7 - (2 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 3 - メトキシ - 11 - メチル - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;

(4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 11 - メチル -

10

20

30

40

50

7 - (2 - モルホリノ - 2 - オキソエチル) - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;

(4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 2 - (ピペリジン - 1 - イル)エチル) - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;

(4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 7 - (2 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 11 - メチル - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;

2 - ((4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル) - N - イソブチルアセトアミド;

N - ベンジル - 2 - ((4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)アセトアミド;

N - (シクロプロピルメチル) - 2 - ((4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)アセトアミド;

2 - ((4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル)アセトアミド;

2 - ((4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル) - N - (3 - ヒドロキシプロピル)アセトアミド;

2 - ((4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル)アセトアミド;

2 - ((4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル) - N - (3 - ヒドロキシプロピル)アセトアミド;

(4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;

(4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 7 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;

(4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 7 - (2 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;

(4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 2 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル)エチル) - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;

(4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 7 - (2 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;

10

20

30

40

50

(4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 7 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;

(4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 7 - (2 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;

(4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 7 - (2 - オキソ - 2 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル)エチル) - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;

10

N - ((4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 1 1 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)アセトアミド;

N - ((4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 1 1 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)プロピオンアミド;

N - ((4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 1 1 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)イソブチルアミド;

20

N - ((4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 1 1 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)ピバルアミド;

N - ((4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 1 1 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル) - 4 - メチルペンタンアミド;

N - ((4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 1 1 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル) - 5 - メチルヘキサンアミド;

30

N - ((4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 1 1 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)シクロヘキサンカルボキサミド;

(4 b S, 7 S, 8 a R, 9 R) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 3 - ヒドロキシ - 7 - イソペンチル - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;

(4 b S, 7 S, 8 a R, 9 R) - 7 - (シクロペンチルメチル) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 3 - ヒドロキシ - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;

(4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 7 - イソペンチル - 1 1 - メチル - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;

40

(4 b S, 7 S, 8 a R, 9 R) - 7 - (シクロペンチルメチル) - 3 - ヒドロキシ - 1 1 - メチル - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;

N - ((4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)メタンスルホンアミド;

N - ((4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9,

50

4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド ; および

N - ( ( 4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R ) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル) - 2 - (ジメチルアミノ)アセトアミド

からなる群から選択される、実施形態 I の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物。

【 0 3 1 1 】

実施形態 L X V I :

エチル 2 - ( ( 4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R ) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)アセテート ;

2 - ( ( 4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R ) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)酢酸 ;

2 - ( ( 4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R ) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)酢酸 ;

2 , 2 ' - ( ( 4 b R , 8 a S , 9 R ) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 , 7 - ジイル)二酢酸 ;

2 , 2 ' - ( ( 4 b R , 8 a S , 9 R ) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 , 7 - ジイル)二酢酸 ;

( S ) - 2 - ( 2 - ( ( 4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R ) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)アセトアミド)プロパン酸 ;

( S ) - 2 - ( 2 - ( ( 4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R ) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)アセトアミド)プロパン酸 ;

( S ) - 1 - ( 2 - ( ( 4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R ) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)アセチル)ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

( S ) - 1 - ( 2 - ( ( 4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R ) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)アセチル)ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

( S ) - 2 - ( 2 - ( ( 4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R ) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)アセトアミド) - 4 - メチルペンタン酸 ;

( S ) - 2 - ( 2 - ( ( 4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R ) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)アセトアミド) - 4 - メチルペンタン酸

からなる群から選択される、実施形態 I I の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩お

10

20

30

40

50

よび溶媒和物。

【0312】

実施形態 L X V I I : 実施形態 I から L X V I のいずれか 1 つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物と、1 種または複数の薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【0313】

実施形態 L X V I I I : 患者における 1 種または複数のオピオイド受容体の調節にตอบสนองする障害を治療または予防する方法であって、実施形態 I から L X V I のいずれか 1 つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の有効量を、このような治療または予防を必要とする患者に投与することを含む、方法。

10

【0314】

実施形態 L X I X : 障害が  $\mu$  - オピオイド受容体もしくは  $\delta$  - オピオイド受容体の調節、またはこれらの組合せの調節にตอบสนองする、実施形態 L X V I I I の方法。

【0315】

実施形態 L X X : 障害が  $\delta$  - オピオイド受容体の調節にตอบสนองする、実施形態 L X I X の方法。

【0316】

実施形態 L X X I : 障害が疼痛である、実施形態 L X V I I I から L X X のいずれか 1 つの方法。

【0317】

実施形態 L X X I I : 患者における疼痛、便秘、下痢、掻痒症、嗜癮障害、アルコール中毒の禁断症状または薬物中毒の禁断症状を治療または予防する方法であって、実施形態 I から L X V I のいずれか 1 つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の有効量を、このような治療または予防を必要とする患者に投与することを含む、方法。

20

【0318】

実施形態 L X X I I I : 疼痛を治療するためのものである、実施形態 L X X I I の方法。

【0319】

実施形態 L X X I V : 前記疼痛が急性疼痛、慢性疼痛または外科疼痛である、実施形態 L X X I I I の方法。

30

【0320】

実施形態 L X X V : 前記疼痛が慢性疼痛である、実施形態 L X X I V の方法。

【0321】

実施形態 L X X V I : 前記慢性疼痛が神経障害性疼痛、術後疼痛、または炎症性疼痛である、実施形態 L X X V の方法。

【0322】

実施形態 L X X V I I : 患者において 1 種または複数のオピオイド受容体を調節する方法であって、実施形態 I から L X V I のいずれか 1 つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の有効量を患者に投与することを含む、方法。

40

【0323】

実施形態 L X X V I I I :  $\mu$  - もしくは  $\delta$  - オピオイド受容体が調節されるか、または  $\mu$  - および  $\delta$  - オピオイド受容体の両方が調節される、実施形態 L X X V I I の方法。

【0324】

実施形態 L X X I X : 患者における 1 種または複数のオピオイド受容体の調節にตอบสนองする障害の治療または予防における使用のための、実施形態 I から L X V I のいずれか 1 つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【0325】

実施形態 L X X X : 障害が、 $\mu$  - オピオイド受容体もしくは  $\delta$  - オピオイド受容体の調節、またはこれらの組合せの調節にตอบสนองする、実施形態 L X X I X の化合物。

50

## 【0326】

実施形態 L X X X I : 障害が、 $\mu$  - オピオイド受容体の調節に応答する、実施形態 L X X I X または L X X X の化合物。

## 【0327】

実施形態 L X X X I I : 障害が疼痛である、実施形態 L X X I X から L X X X I のいずれか 1 つの化合物。

## 【0328】

実施形態 L X X X I I I : 患者における疼痛、便秘、下痢、掻痒症、嗜癖障害、アルコール中毒の禁断症状または薬物中毒の禁断症状の治療または予防における使用のための実施形態 I から L X V I のいずれか 1 つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

10

## 【0329】

実施形態 L X X X I V : 前記使用が、疼痛の治療または予防のためである、実施形態 L X X X I I I の化合物。

## 【0330】

実施形態 L X X X V : 前記疼痛が急性疼痛、慢性疼痛または外科疼痛である、実施形態 L X X X I V の化合物。

## 【0331】

実施形態 L X X X V I : 前記慢性疼痛が神経障害性疼痛、術後疼痛、または炎症性疼痛である、実施形態 L X X X V の化合物。

20

## 【0332】

実施形態 L X X X V I I : 患者における 1 種または複数のオピオイド受容体の調節における使用のための実施形態 I から L X V I のいずれか 1 つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【0333】

実施形態 L X X X V I I I :  $\mu$  - もしくは  $\delta$  - オピオイド受容体が調節されるか、または  $\mu$  - および  $\delta$  - オピオイド受容体の両方が調節される、実施形態 L X X X V I I I の化合物。

## 【0334】

実施形態 L X X X I X : 1 種または複数のオピオイド受容体の調節に応答する障害を治療または予防するための医薬品の製造における、実施形態 I から L X V I のいずれか 1 つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用。

30

## 【0335】

実施形態 X C : 障害が、 $\mu$  - オピオイド受容体もしくは  $\delta$  - オピオイド受容体の調節、またはこれらの組合せの調節に応答する、実施形態 L X X X I X の使用。

## 【0336】

実施形態 X C I : 障害が  $\delta$  - オピオイド受容体の調節に応答する、実施形態 X C の使用。

## 【0337】

実施形態 X C I I : 障害が疼痛である、実施形態 L X X X I X から X C I のいずれか 1 つの使用。

40

## 【0338】

実施形態 X C I I I : 疼痛、便秘、下痢、掻痒症、嗜癖障害、アルコール中毒の禁断症状または薬物中毒の禁断症状を治療または予防するための医薬品の製造における、実施形態 I から L X V I のいずれか 1 つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用。

## 【0339】

実施形態 X C I V : 疼痛を治療または予防するためのものである、実施形態 X C I I I の使用。

## 【0340】

50



実施形態 X C V : 前記疼痛が急性疼痛、慢性疼痛または外科疼痛である、実施形態 X C I V の使用。

【0341】

実施形態 X C V I : 前記慢性疼痛が神経障害性疼痛、術後疼痛、または炎症性疼痛である、実施形態 X C V の使用。

【0342】

実施形態 X C V I I : 1種または複数のオピオイド受容体を調節するための医薬品の製造における、実施形態 I から L X V I のいずれか1つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用。

【0343】

実施形態 X C V I I I :  $\mu$  - もしくは  $\delta$  - オピオイド受容体が調節されるか、または  $\mu$  - および  $\delta$  - オピオイド受容体の両方が調節される、実施形態 X C V I I の使用。

【0344】

実施形態 X C I X : 医薬品としての使用のための、実施形態 I から L X V I のいずれか1つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【0345】

実施形態 C :  $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、または  $^{14}\text{C}$  で放射標識した、実施形態 I から L X V I のいずれか1つの化合物または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【0346】

実施形態 C I : 実施形態 C の放射標識した化合物を使用して、オピオイド受容体への結合能力について候補化合物をスクリーニングする方法であって、a) 固定濃度の放射標識した化合物を受容体に導入することによって錯体を形成するステップと、b) 候補化合物を用いて錯体を滴定するステップと、c) 候補化合物の前記受容体への結合を測定するステップとを含む、方法。

【0347】

実施形態 C I I : 医薬組成物を調製する方法であって、実施形態 I から L X V I のいずれか1つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の治療有効量を、薬学的に許容される担体と混和するステップを含む、方法。

【0348】

実施形態 C I I I : 実施形態 I から L X V I のいずれか1つの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の有効量を含有する滅菌容器と、療法的使用のための使用説明書とを含むキット。

【0349】

P G に対する適切なヒドロキシル保護基は周知であり、例えば、全体として本明細書中に参照により組み込まれている、Wuts, P. G. M. & Greene, T. W., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4rd Ed., pp. 16-430 (J. Wiley & Sons, 2007) で開示された任意の適切なヒドロキシル保護基を含む。「ヒドロキシル保護基」という用語は、本明細書で使用する場合、反応が分子の他の官能基または部分で行われている間、ヒドロキシ官能基を遮断する(すなわち、保護する)基を指す。当業者は、保護基の選択、結合、および切断に精通しており、多くの異なる保護基が当技術分野で公知であり、1つまたは別の保護基の適性は、計画された特定の合成スキームに依存することを理解されよう。適切なヒドロキシ保護基は一般的に、選択的に導入し、対象化合物の他の部分を妨げない穏やかな反応条件を使用して除去することができる。これらの保護基は、当技術分野で公知の方法を使用して、便利な段階で導入または除去することができる。このような基の化学的特性、これらの導入および除去のための方法は当技術分野で公知であり、例えば、上記の Greene, T.W. and Wuts, P.G.M. において見出すことができる。追加的なヒドロキシル保護基は、例えば、これら全体が本明細書に組み込まれている、米国特許第 5,952,495 号、米国特許出願公開第 2008/0312411 号、WO 2006/035195、および WO 98/02033 に見出すことができる。適切なヒドロキシル保護基として、メトキシメチル、テトラヒドロピラニル、tert-ブチル、アリル、tert-

10

20

30

40

50

ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、アセチル、ピバロイル、ベンゾイル、ベンジル(Bn)、およびp-メトキシベンジル基が挙げられる。

【0350】

本開示を考慮すると、-O-PGの定義に含まれている特定の基は、R<sup>1</sup>に対する他の定義、例えば、メトキシ、tert-ブトキシなどと重複し、したがって、ヒドロキシル保護基として作用する基を含むR<sup>1</sup>基を有する本発明のある化合物は、本明細書中に記載されているように薬学的活性があってもよいことは当業者には明らかであろう。

【0351】

一実施形態では、ヒドロキシル保護基PGは、アルキル、アリールアルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、アシル、シリル、およびカーボネート(これらのいずれかは場合によって置換されている)からなる群から選択される。

10

【0352】

別の実施形態では、ヒドロキシル保護基PGは、アルキル基、典型的には、場合によって置換されているC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル基、適切には、非置換のメチルまたはtert-ブチルである。

【0353】

別の実施形態では、ヒドロキシル保護基PGはアリールアルキル基である。適切なアリールアルキル基として、例えば、非置換ベンジル基、置換ベンジル基、例えば、p-メトキシベンジル、およびナフチルメチルなどが挙げられる。

【0354】

別の実施形態では、ヒドロキシル保護基PGはヘテロシクロ基、例えば、非置換テトラヒドロピラニルまたは場合によって置換されているテトラヒドロピラニルなどである。

20

【0355】

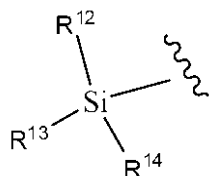
別の実施形態では、ヒドロキシル保護基PGは(ヘテロシクロ)アルキル基である。適切な(ヘテロシクロ)アルキル基として、例えば、4-モルホリニル(C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>)アルキル基、例えば、2-(4-モルホリニル)エチルなどが挙げられる。

【0356】

別の実施形態では、ヒドロキシル保護基PGはシリル基である。「シリル」という用語は、本明細書中で利用する場合以下の構造：

【0357】

【化74】



(式中、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、およびR<sup>14</sup>は、アルキル、シクロアルキル、アリール、(シクロアルキル)アルキル、またはアリールアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、これらのいずれかは場合によって置換されている)を有する基を指す。一実施形態では、シリル基はトリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、またはトリ-イソプロピルシリルである。

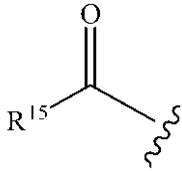
40

【0358】

別の実施形態では、ヒドロキシル保護基PGはアシル基である。「アシル」という用語は、本明細書中で利用する場合、以下の構造：

【0359】

## 【化 7 5】



(式中、R<sup>15</sup>は、アルキル、シクロアルキル、アリール、(シクロアルキル)アルキル、またはアリールアルキルであり、これらのいずれかは場合によって置換されている)を指す。アシル基は、例えば、C<sub>1</sub> - 4アルキルカルボニル(例えば、アセチルなど)、アリールカルボニル(例えば、ベンゾイルなど)、レプリノイル、またはピバロイルであつてよい。別の実施形態では、アシル基はベンゾイルである。

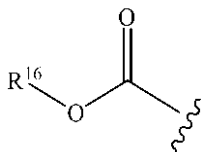
10

## 【0360】

別の実施形態では、ヒドロキシル保護基はカーボネート基である。「カーボネート」という用語は本明細書中で利用する場合、以下の構造：

## 【0361】

## 【化 7 6】



20

(式中、R<sup>16</sup>はアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、(シクロアルキル)アルキル、またはアリールアルキルであり、これらのうちのいずれかは場合によって置換されている)を指す。典型的には、R<sup>16</sup>は、C<sub>1</sub> - 10アルキル(例えば、2,4-ジメチルペンタ-3-イル)、C<sub>2</sub> - 6アルケニル(例えば、エテニルまたはプロパ-2-エニル、すなわち、アリル)、C<sub>3</sub> - 12シクロアルキル(例えば、アダマンチル)、フェニル、またはベンジルである。

## 【0362】

別の実施形態では、本発明の開示は、本発明の化合物と、1種または複数の薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を提供する。

30

## 【0363】

別の実施形態では、本発明の開示は、治療有効量の本発明の化合物と、1種または複数の薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を提供する。

## 【0364】

別の実施形態では、本発明の開示は、患者において1種または複数のオピオイド受容体の調節に应答する障害を治療または予防する方法であつて、本発明の化合物の有効量を、このような治療または予防を必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。別の実施形態では、障害は、μ-オピオイド受容体もしくはδ-オピオイド受容体の調節、またはこれらの組合せの調節に应答する。別の実施形態では、障害は、κ-オピオイド受容体の調節に应答する。別の実施形態では、障害は疼痛である。

40

## 【0365】

別の実施形態では、本発明の開示は、患者において、疼痛、便秘、下痢、掻痒症、嗜癮障害、アルコール中毒の禁断症状または薬物中毒の禁断症状を治療または予防する方法であつて、本発明の化合物の有効量を、このような治療または予防を必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。別の実施形態では、本方法は、疼痛を治療するためのものである。別の実施形態では、疼痛は急性疼痛、慢性疼痛または外科疼痛である。別の実施形態では、疼痛は慢性疼痛である。別の実施形態では、慢性疼痛は、神経障害性疼痛、術後疼痛、または炎症性疼痛である。

## 【0366】

50

別の実施形態では、本発明の開示は、患者において1種または複数のオピオイド受容体を調節する方法であって、本発明の化合物の有効量を患者に投与することを含む方法を提供する。別の実施形態では、 $\mu$ -もしくは $\delta$ -オピオイド受容体が調節されるか、または $\mu$ -および $\delta$ -オピオイド受容体の両方が調節される。

【0367】

別の実施形態では、本発明の開示は、患者において、1種または複数のオピオイド受容体の調節に应答する障害の治療または予防における使用のための本発明の化合物を提供する。別の実施形態では、障害は、 $\mu$ -オピオイド受容体もしくは $\delta$ -オピオイド受容体の調節、またはこれらの組合せの調節に应答する。別の実施形態では、障害は $\delta$ -オピオイド受容体の調節に应答する。別の実施形態では、障害は疼痛である。

10

【0368】

別の実施形態では、本発明の開示は、患者において、疼痛、便秘、下痢、掻痒症、嗜癮障害、アルコール中毒の禁断症状または薬物中毒の禁断症状の治療または予防における使用のための本発明の化合物を提供する。別の実施形態では、本使用は、疼痛の治療または予防のためのものである。別の実施形態では、疼痛は、急性疼痛、慢性疼痛または外科疼痛である。別の実施形態では、慢性疼痛は、神経障害性疼痛、術後疼痛、または炎症性疼痛である。別の実施形態では、本発明の開示は、患者において、1種または複数のオピオイド受容体の調節における使用のための本発明の化合物を提供する。別の実施形態では、 $\mu$ -もしくは $\delta$ -オピオイド受容体が調節されるか、または $\mu$ -および $\delta$ -オピオイド受容体の両方が調節される。

20

【0369】

別の実施形態では、本発明の開示は、1種または複数のオピオイド受容体の調節に应答する障害を治療または予防するための医薬品の製造における本発明の化合物の使用を提供する。別の実施形態では、障害は、 $\mu$ -オピオイド受容体もしくは $\delta$ -オピオイド受容体の調節、またはこれらの組合せの調節に应答する。別の実施形態では、障害は、 $\delta$ -オピオイド受容体の調節に应答する。別の実施形態では、障害は疼痛である。

【0370】

別の実施形態では、本発明の開示は、疼痛、便秘、下痢、掻痒症、嗜癮障害、アルコール中毒の禁断症状または薬物中毒の禁断症状を治療または予防するための医薬品の製造における本発明の化合物の使用を提供する。別の実施形態では、本使用は、疼痛を治療または予防するためのものである。別の実施形態では、疼痛は、急性疼痛、慢性疼痛または外科疼痛である。別の実施形態では、慢性疼痛は、神経障害性疼痛、術後疼痛、または炎症性疼痛である。

30

【0371】

別の実施形態では、本発明の開示は、1種または複数のオピオイド受容体を調節するための医薬品の製造における本発明の化合物の使用を提供する。別の実施形態では、 $\mu$ -もしくは $\delta$ -オピオイド受容体が調節されるか、または $\mu$ -および $\delta$ -オピオイド受容体の両方が調節される。

【0372】

別の実施形態では、本発明の開示は、医薬品としての使用のための本発明の化合物を提供する。

40

【0373】

別の実施形態では、本発明の開示は、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、または $^{14}\text{C}$ 放射標識した本発明の化合物が提供される。

【0374】

別の実施形態では、本発明の開示は、放射標識した本発明の化合物を用いて、オピオイド受容体への結合能力について候補化合物をスクリーニングする方法であって、a) 固定濃度の放射標識した化合物を受容体に導入することによって、錯体を形成するステップと、b) 候補化合物を用いてこの錯体を滴定するステップと、c) 候補化合物の前記受容体への結合を測定するステップとを含む方法を提供する。

50

## 【0375】

別の実施形態では、本発明の開示は、医薬組成物を調製する方法であって、治療有効量の本発明の化合物を薬学的に許容される担体と混和するステップを含む方法を提供する。

## 【0376】

別の実施形態では、本発明の開示は、本発明の化合物の有効量を含む滅菌容器と、療法的使用のための使用説明書とを含むキットを提供する。

## 【0377】

アリール、フェニルおよびヘテロアリール環に結合している任意選択の置換基は、さもなければアリール、フェニルまたはヘテロアリール環上の任意の位置に存在してははずの水素原子にそれぞれ取って代わる。

10

## 【0378】

有用なハロまたはハロゲン基として、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。

## 【0379】

有用なアルキル基は、直鎖および分枝鎖  $C_{1-10}$  アルキル基から選択される。典型的な  $C_{1-10}$  アルキル基として、中でもメチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、および *n*-デシル、イソプロピル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、イソ-ブチル、イソ-ペンチル、ネオペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、3-エチルブチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、1,2-ジメチルペンチル、1,3-ジメチルペンチル、1,2-ジメチルヘキシル、1,3-ジメチルヘキシル、3,3-ジメチルヘキシル、1,2-ジメチルヘプチル、1,3-ジメチルヘプチル、および3,3-ジメチルヘプチルが挙げられる。一実施形態では、有用なアルキル基は、直鎖  $C_{1-6}$  アルキル基および分枝鎖  $C_{3-6}$  アルキル基から選択される。典型的な  $C_{1-6}$  アルキル基として、中でも、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、イソ-ブチル、ペンチル、3-ペンチル、ヘキシルが挙げられる。一実施形態では、有用なアルキル基は、直鎖  $C_{2-6}$  アルキル基および分枝鎖  $C_{3-6}$  アルキル基から選択される。典型的な  $C_{2-6}$  アルキル基として、中でも、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、イソ-ブチル、ペンチル、3-ペンチル、ヘキシルが挙げられる。一実施形態では、有用なアルキル基は、直鎖  $C_{1-4}$  アルキル基および分枝鎖  $C_{3-4}$  アルキル基から選択される。典型的な  $C_{1-4}$  アルキル基として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、およびイソ-ブチルが挙げられる。

20

30

## 【0380】

有用なアルケニル基は、直鎖および分枝鎖  $C_{2-6}$  アルケニル基、好ましくは  $C_{2-4}$  アルケニルから選択される。典型的な  $C_{2-6}$  アルケニル基として、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、*sec*-ブテニル、ペンテニル、およびヘキセニルが挙げられる。典型的な  $C_{2-4}$  アルケニル基として、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、および *sec*-ブテニルが挙げられる。

40

## 【0381】

有用なアルキニル基は、直鎖および分枝鎖  $C_{2-6}$  アルキニル基、好ましくは  $C_{2-4}$  アルキニルから選択される。典型的な  $C_{2-6}$  アルキニル基として、エチニル、プロピニル、ブチニル、2-ブチニル、ペンチニル、およびヘキシニル基が挙げられる。典型的な  $C_{2-4}$  アルキニル基として、エチニル、プロピニル、ブチニル、および2-ブチニル基が挙げられる。

## 【0382】

50

有用なハロアルキル基として、上述された  $C_{1-10}$  アルキル基のうちのいずれか、好ましくは  $C_{1-6}$  アルキル基、好ましくは、1個もしくは複数のフッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子で置換されている、上述された  $C_{1-4}$  アルキル基のうちのいずれか（例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、1,1-ジフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、4,4,4-トリフルオロブチル、およびトリクロロメチル基）が挙げられる。

【0383】

有用なヒドロキシアルキル基として、上述された  $C_{1-10}$  アルキル基のうちのいずれか、好ましくは上述された  $C_{1-6}$  アルキル基のうちのいずれか、好ましくは1つもしくは複数のヒドロキシ基で置換されている、上述された  $C_{1-4}$  アルキル基のうちのいずれか、例えば、モノヒドロキシアルキルおよびジヒドロキシアルキル基（例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチル、およびヒドロキシヘキシル基、特にヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1,2-ジヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロパ-2-イル、3-ヒドロキシプロピル、2,3-ジヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル、2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル、および1,3-ジヒドロキシプロパ-2-イル）などが挙げられる。

【0384】

有用なシクロアルキル基は、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12個の炭素原子（すなわち、 $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル）または指定された数の炭素を有する1、2、または3つの環を含有する飽和環式炭化水素基から選択される。一実施形態では、シクロアルキルは1つまたは2つの環を有する。別の実施形態では、シクロアルキルは  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキルである。別の実施形態では、シクロアルキルは  $C_3 \sim 7$  シクロアルキルである。別の実施形態では、シクロアルキルは  $C_3 \sim 6$  シクロアルキルである。例示的シクロアルキル基として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ノルボルニル、デカリン、およびアダマンチルが挙げられる。

【0385】

有用なシクロアルケニル基は、4、5、6、7、8、9、10、11、または12個の炭素原子（すなわち、 $C_4 \sim C_{12}$  シクロアルケニル）または指定された数の炭素を有する1、2、または3つの環を含有する部分的に不飽和の（すなわち、例えば、1つまたは2つの二重結合を含有する）環式炭化水素基から選択される。一実施形態では、シクロアルケニルは1つまたは2つの環を有する。別の実施形態では、シクロアルケニルは  $C_3 \sim C_8$  シクロアルケニルである。別の実施形態では、シクロアルケニルは  $C_3 \sim 7$  シクロアルケニルである。別の実施形態では、シクロアルケニルは  $C_3 \sim 6$  シクロアルケニルである。一実施形態では、シクロアルケニル基は1つの二重結合を含有する。1つの二重結合を含有する例示的シクロアルケニル基として、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、シクロノネニル、およびシクロデセニルが挙げられる。別の実施形態では、シクロアルケニル基は2つの二重結合を含有する。好ましくは、2つの二重結合を含有するシクロアルケニル基は、5、6、7、8、9、10、11、または12個の炭素原子を有する（すなわち、 $C_5 \sim C_{12}$  シクロアルカジエニル）。2つの二重結合を有する例示的シクロアルケニル基として、シクロペンタジエニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタジエニル、シクロオクタジエニル、シクロノナジエニル、およびシクロデカジエニルが挙げられる。

【0386】

有用なアルコキシ基として、上述された  $C_{1-10}$  アルキル基のうちの1つで、好ましくは  $C_{1-6}$  アルキル基のうちの1つで、および好ましくは  $C_{1-4}$  アルキル基のうちの1つで、置換されている酸素（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソ-プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、イソ-ブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオ

10

20

30

40

50

キシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシおよびデシルオキシ)が挙げられる。

【0387】

有用なアルケニルオキシ基として、 $C_2 - 6$ アルケニル基のうちの1つ、好ましくは上述された $C_2 - 4$ アルケニル基のうちの1つで置換されている酸素(例えば、エテニルオキシ、プロペニルオキシ、イソプロペニルオキシ、ブテニルオキシ、*sec*-ブテニルオキシ、ペンテニルオキシ、およびヘキセニルオキシ)が挙げられる。

【0388】

有用なアルキニルオキシ基として、 $C_2 - 6$ アルキニル基のうちの1つ、好ましくは上述された $C_2 - 4$ アルキニル基のうちの1つで置換されている酸素(例えば、エチニルオキシ、プロピニルオキシ、ブチニルオキシ、2-ブチニルオキシ、ペンチニルオキシ、およびヘキシニルオキシ)が挙げられる。

10

【0389】

有用なアルコキシアルキル基として、上述された $C_1 - 10$ アルキル基のうちのいずれか、好ましくは上述されたアルコキシ基のうちのいずれかで置換されている、上述された $C_1 - 6$ アルキル基のうちのいずれか(例えば、メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、メトキシブチル、エトキシメチル、2-エトキシエチル、3-エトキシプロピル、4-エトキシブチル、プロポキシメチル、イソ-プロポキシメチル、2-プロポキシエチル、3-プロポキシプロピル、ブトキシメチル、*tert*-ブトキシメチル、イソブトキシメチル、*sec*-ブトキシメチル、およびペンチルオキシメチル)が挙げられる。

20

【0390】

有用なハロアルコキシ基として、 $C_1 - 10$ ハロアルキル基のうちの1つ、好ましくは上述された $C_1 - 6$ ハロアルキル基のうちの1つで置換されている酸素(例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、および2,2,2-トリフルオロエトキシ)が挙げられる。

【0391】

有用な(シクロアルキル)アルキル基として、上述された $C_1 - 10$ アルキル基のうちのいずれか、好ましくは、上述されたシクロアルキル基のうちのいずれかで置換されている、上述された $C_1 - 6$ アルキル基のうちのいずれか(例えば、(シクロプロピル)メチル、2-(シクロプロピル)エチル、(シクロプロピル)プロピル、(シクロブチル)メチル、(シクロペンチル)メチル、および(シクロヘキシル)メチル)が挙げられる。

30

【0392】

有用な(シクロアルケニル)アルキル基として、上述された $C_1 - 10$ アルキル基のうちのいずれか、好ましくは、上述されたシクロアルケニル基のうちのいずれかで置換されている、上述された $C_1 - 6$ アルキル基のうちのいずれか(例えば、(シクロブテニル)メチル、2-(シクロブテニル)エチル、(シクロブテニル)プロピル、(シクロペンテニル)メチル、(シクロヘキセニル)メチル、および(シクロペンタジエニル)メチル)が挙げられる。

40

【0393】

有用なアリール基は $C_6 - 14$ アリール、特に $C_6 - 10$ アリールである。典型的な $C_6 - 14$ アリール基として、フェニル、ナフチル、フェナントリル、アントラシル、インデニル、アズレニル、ピフェニル、ピフェニルエニル、およびフルオレニル基、より好ましくはフェニル、ナフチル、およびピフェニル基が挙げられる。

【0394】

有用なアリールオキシ基として、上述されたアリール基のうちの1つで置換されている酸素(例えば、フェノキシ)が挙げられる。

【0395】

有用なアリールアルキル基として、上述された $C_1 - 10$ アルキル基のうちのいずれか、好ましくは上述されたアリール基のうちのいずれかで置換されている、上述された $C_1$

50

~<sub>6</sub> アルキル基のうちのいずれか（例えば、ベンジルおよびフェネチル）が挙げられる。

【0396】

有用なアリールアルケニル基として、上述されたアリール基のうちのいずれかで置換されている、上述されたC<sub>2</sub> - <sub>6</sub> アルケニル基のうちのいずれか（例えば、フェニルエチニル）が挙げられる。

【0397】

有用なアリールアルキニル基として、上述されたアリール基のうちのいずれかで置換されている、上述されたC<sub>2</sub> - <sub>6</sub> アルキニル基のうちのいずれか（例えば、フェニルエチニル）が挙げられる。

【0398】

有用なアラルキルオキシまたはアリールアルコキシ基として、上述のアリールアルキル基のうちの1つで置換されている酸素（例えば、ベンジルオキシ）が挙げられる。

【0399】

有用な（アリールアルコキシ）カルボニル基として、上述のアリールアルコキシ基のうちのいずれかで置換されているカルボニル基（例えば、（ベンジルオキシ）カルボニル）が挙げられる。

【0400】

「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香族」という用語は、本明細書中で利用する場合、5から14個の環原子を有し、環式の配置において共有する6、10または14個の電子を有し、炭素原子と、1、2、もしくは3個の酸素、窒素もしくは硫黄ヘテロ原子、または4個の窒素原子とを含有する基を指す。一実施形態では、ヘテロアリール基は5~10員のヘテロアリール基である。ヘテロアリール基の例として、チエニル、ベンゾ[*b*]チエニル、ナフト[2,3-*b*]チエニル、チアントレニル、フリル、ベンゾフリル、ピラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾオキサゾニル、クロメニル、キサントニル、2H-ピロリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、シンノリニル、キナゾリニル、プテリジニル、4aH-カルバゾリル、カルバゾリル、*o*-カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ピリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、フェノチアゾリル、イソオキサゾリル、フラザニル、およびフェノキサジニルが挙げられる。典型的なヘテロアリール基として、チエニル（例えば、チエン-2-イルおよびチエン-3-イル）、フリル（例えば、2-フリルおよび3-フリル）、ピロリル（例えば、ピロール-1-イル、1H-ピロール-2-イルおよび1H-ピロール-3-イル）、イミダゾリル（例えば、イミダゾール-1-イル、1H-イミダゾール-2-イルおよび1H-イミダゾール-4-イル）、テトラゾリル（例えば、テトラゾール-1-イルおよびテトラゾール-5-イル）、ピラゾリル（例えば、1H-ピラゾール-3-イル、1H-ピラゾール-4-イル、および1H-ピラゾール-5-イル）、ピリジル（例えば、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、およびピリジン-4-イル）、ピリミジニル（例えば、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、およびピリミジン-5-イル）、チアゾリル（例えば、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、およびチアゾール-5-イル）、イソチアゾリル（例えば、イソチアゾール-3-イル、イソチアゾール-4-イル、およびイソチアゾール-5-イル）、オキサゾリル（例えば、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、およびオキサゾール-5-イル）およびイソオキサゾリル（例えば、イソオキサゾール-3-イル、イソオキサゾール-4-イル、およびイソオキサゾール-5-イル）が挙げられる。5員のヘテロアリールは、4個までのヘテロ原子を含有することができる。6員のヘテロアリールは、3個までのヘテロ原子を含有することができる。各ヘテロ原子は、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される。

【0401】

有用なヘテロアリールアルキル基として、上述のヘテロアリール基のうちのいずれかで

10

20

30

40

50



置換されている上述の  $C_{1-10}$  アルキル基のうちのいずれか（例えば、（チエン - 2 - イル）メチル、2 - フリルメチル、（ピロール - 1 - イル）メチル、および 2 - （1H - ピロール - 2 - イル）エチル）が挙げられる。

【0402】

有用なヘテロアリーールアルコキシ基として、上述のヘテロアリーール基のうちの1つで置換されている酸素が挙げられる。

【0403】

有用な（ヘテロアリーールアルコキシ）カルボニル基として、上述のヘテロアリーールアルコキシ基のうちのいずれかで置換されているカルボニル基が挙げられる。

【0404】

「複素環式」および「ヘテロシクロ」という用語は、飽和または部分的に不飽和の3～7員の単環系、または7～10員の二環系を意味するように本明細書で使用されており、これらは、炭素原子と、O、N、およびSからなる群から独立して選択される1から4個のヘテロ原子とからなり、この窒素および硫黄ヘテロ原子は、場合によって酸化されていてもよく、この窒素は、場合によって四級化されていてもよく、これらは、上記に定義された複素環式環のいずれかがベンゼン環に縮合し、得られた化合物が安定している場合、この複素環式環が炭素原子または窒素原子上で置換されていてもよい、任意の二環式の基を含む。一実施形態では、3から7員の単環式の複素環式環は、飽和した、または不飽和の非芳香族環のいずれかである。3員のヘテロシクロは1個までのヘテロ原子を含有することができ、4員のヘテロシクロは2個までのヘテロ原子を含有することができ、5員のヘテロシクロは4個までのヘテロ原子を含有することができ、6員のヘテロシクロは4個までのヘテロ原子を含有することができ、7員のヘテロシクロは5個までのヘテロ原子を含有することができる。各ヘテロ原子は、独立して、窒素（この窒素は四級化されていてもよい）；酸素；および硫黄（スルホキシドおよびスルホンを含む）から選択される。3から7員のヘテロシクロは、窒素または炭素原子を介して結合することができる。7から10員の二環式ヘテロシクロは、窒素（四級化されていてもよい）；酸素；および硫黄（スルホキシドおよびスルホンを含む）から独立して選択される1から4個のヘテロ原子を含有する。7から10員の二環式ヘテロシクロは、窒素または炭素原子を介して結合することができる。複素環式環の例として、これらに限定されないが、ピロリジニル、ピロリジノニル、ペペリジニル、ペペラジニル、モルホリニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、オキサゾリジニル、2 - オキソオキサゾリジニル、テトラヒドロチエニル、イミダゾリジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、2, 3 - ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、ヒダントイニル、バレロラクタミル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフエニル、テトラヒドロチオピラニル、およびベンゾジアゼピンが挙げられる。

【0405】

有用な（ヘテロシクロ）アルキル基として、上述された  $C_{1-10}$  アルキル基のうちのいずれか、好ましくは、上述されたヘテロ環式基のうちのいずれかで置換されている、上述された  $C_{1-6}$  アルキル基のうちのいずれか（例えば、（ピロリジン - 2 - イル）メチル、（ピロリジン - 1 - イル）メチル、（ペペリジン - 1 - イル）メチル、（モルホリン - 4 - イル）メチル、（2 - オキソオキサゾリジン - 4 - イル）メチル、2 - （2 - オキソオキサゾリジン - 4 - イル）エチル、（2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル）メチル、（2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル）エチル、および（2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル）プロピル）が挙げられる。

【0406】

本明細書で使用する場合、「アミノ」または「アミノ基」という用語は  $-NH_2$  を指す。

【0407】

有用なアミノアルキル基として、上述された  $C_{1-10}$  アルキル基のうちのいずれか、

10

20

30

40

50

好ましくは1つまたは複数のアミノ基で置換されている、上述された $C_{1-6}$ アルキル基のうちのいずれかが挙げられる。

【0408】

有用なアルキルアミノおよびジアルキルアミノ基は、それぞれ $-NHR^{17}$ および $-NR^{17}R^{18}$ であり、 $R^{17}$ および $R^{18}$ は $C_{1-10}$ アルキル基からそれぞれ独立して選択される。

【0409】

本明細書で使用する場合、「アミノカルボニル」という用語は、 $-C(=O)NH_2$ を指す。

【0410】

有用なアルキルカルボニル基として、上述の $C_{1-10}$ アルキル基のうちのいずれかで置換されているカルボニル基、すなわち、 $-C(=O)-$ が挙げられる。

【0411】

有用なアルコキシカルボニル基として、上述のアルコキシ基のうちのいずれかで置換されているカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソ-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、イソ-ブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、およびペンチルオキシカルボニル）が挙げられる。

【0412】

有用なアリアルカルボニル基として、上述のアリアル基のうちのいずれかで置換されているカルボニル基（例えば、ベンゾイル）が挙げられる。

【0413】

有用なアルキルカルボニルオキシまたはアシルオキシ基として、上述のアルキルカルボニル基のうちの1つで置換されている酸素が挙げられる。

【0414】

有用なアルキルカルボニルアミノまたはアシルアミノ基として、アミノ窒素に結合している上述のアルキルカルボニル基のうちのいずれか、例えば、メチルカルボニルアミノなどが挙げられる。

【0415】

本明細書で使用する場合、「カルボキサミド」という用語は、式 $-C(=O)NR^{19}R^{20}$ （式中、 $R^{19}$ および $R^{20}$ は、それぞれ独立して、水素、場合によって置換されている $C_{1-10}$ アルキル、または場合によって置換されているアリアルである）の基を指す。例示的カルボキサミド基として、 $-CONH_2$ 、 $-CON(H)CH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、および $-CON(H)Ph$ が挙げられる。

【0416】

有用なアルキルアミノカルボニルおよびジアルキルアミノカルボニル基は、それぞれ上述のカルボキサミド基のうちのいずれか（式中、 $R^{19}$ はHであり、 $R^{20}$ は $C_{1-10}$ アルキルであるか、または $R^{19}$ および $R^{20}$ は、それぞれ独立して $C_{1-10}$ アルキル基から選択される）である。

【0417】

本明細書で使用する場合、「スルホンアミド」という用語は、式 $-SO_2NR^{21}R^{22}$ （式中、 $R^{21}$ および $R^{22}$ は、それぞれ独立して、水素、場合によって置換されている $C_{1-10}$ アルキル、または場合によって置換されているアリアルである）の基を指す。例示的スルホンアミド基として、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2N(H)CH_3$ 、および $-SO_2N(H)Ph$ が挙げられる。

【0418】

本明細書で使用する場合、「チオール」という用語は $-SH$ を指す。

【0419】

有用なメルカプトアルキル基として、上述された $C_{1-10}$ アルキル基のうちのいずれか、好ましくは $-SH$ 基で置換されている、上述された $C_{1-6}$ アルキル基のうちのい

10

20

30

40

50

れかが挙げられる。

【0420】

本明細書で使用する場合、「カルボキシ」という用語は、 $-COOH$ を指す。

【0421】

有用なカルボキシアルキル基として、上述された $C_{1-10}$ アルキル基のうちのいずれか、好ましくは $-COOH$ で置換されている、上述された $C_{1-6}$ アルキル基のうちのいずれかが挙げられる。

【0422】

本明細書で使用する場合、「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」という用語は、 $-OH$ を指す。

10

【0423】

本明細書で使用する場合、「シアノ」という用語は、 $-CN$ を指す。

【0424】

有用なシアノアルキル基として、上述された $C_{1-10}$ アルキル基のうちのいずれか、好ましくは $CN$ 基で置換されている、上述された $C_{1-6}$ アルキル基のうちのいずれかが挙げられる。例示的シアノアルキル基として、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2CN$ 、および $-CH_2CH_2CH_2CN$ が挙げられる。

【0425】

本明細書で使用する場合、「ニトロ」という用語は $-NO_2$ を指す。

【0426】

本明細書で使用する場合、「ウレイド」という用語は、 $-NH-C(=O)-NH_2$ を指す。

20

【0427】

本明細書で使用する場合、「アジド」という用語は、 $-N_3$ を指す。

【0428】

「周囲温度」という用語は、本明細書で使用する場合、周辺温度を意味する。屋内の周囲温度は、室温と同一であり、約20 から約25 である。

【0429】

「約」という用語は、測定された量に関連して本明細書で使用する場合、測定を行い、測定のおよび測定装置の正確さとの釣り合いがとれるレベルの注意を払う当業者により予期されるような、その測定された量の正常なばらつきを指す。典型的には、「約」という用語は、列挙された数の $\pm 10\%$ を含む。したがって、「約10」は9から11を意味する。

30

【0430】

本明細書で使用する場合、「場合によって置換されている」という用語は、非置換または置換であってよい基を指す。

【0431】

場合によって置換されている基上の任意選択の置換基は、別途示されていない場合、上述されたハロ、ハロ( $C_{1-6}$ )アルキル、アリール、複素環、シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、アリール( $C_{1-6}$ )アルキル、アリール( $C_{2-6}$ )アルケニル、アリール( $C_{2-6}$ )アルキニル、シクロアルキル( $C_{1-6}$ )アルキル、ヘテロシクロ( $C_{1-6}$ )アルキル、ヒドロキシ( $C_{1-6}$ )アルキル、アミノ( $C_{1-6}$ )アルキル、カルボキシ( $C_{1-6}$ )アルキル、アルコキシ( $C_{1-6}$ )アルキル、ニトロ、アミノ、ウレイド、シアノ、アルキルカルボニルアミノ、ヒドロキシ、チオール、アルキルカルボニルオキシ、アリールオキシ、 $ar(C_{1-6})$ アルキルオキシ、カルボキサミド、スルホンアミド、アジド、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロ( $C_{1-6}$ )アルコキシ、カルボキシ、アミノカルボニル、 $(=O)$ 、およびメルカプト( $C_{1-6}$ )アルキル基からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基、典型的には、1、2、または3つの基を含む。好ましい任意選択の置換基として、ハロ、ハロ( $C_{1-6}$ )アルキル、ヒドロキシ( $C_{1-6}$ )アルキル、アミノ( $C_{1-6}$ )アルキル、

40

50

ヒドロキシ、ニトロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロ( $C_{1-6}$ )アルコキシ、およびアミノが挙げられる。

【0432】

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

10

【0433】

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

20

【0434】

本発明の化合物はまた、式I~XII I、I-A~XII I-A、およびXIV~XVIの開示化合物のうちのいずれかの溶媒和物も包含する。溶媒和物は通常、化合物の生理学的活性または毒性を有意に変化させず、よって薬理学的同等物として機能し得る。「溶媒和物」という用語は、本明細書で使用する場合、本発明の化合物と、溶媒分子との組合せ、物理的結合および/または溶媒和、例えば二溶媒和物、一溶媒和物または半溶媒和物などであり、この中で、溶媒分子の本発明の化合物に対する割合は、それぞれ約2:1、約1:1または約1:2である。この物理的結合には、水素結合を含めた、異なる程度のイオン結合および共有結合が含まれる。特定の場合、溶媒和物は、例えば1つまたは複数の溶媒分子が、結晶性固体の結晶格子に取り込まれる場合などに単離することができる。したがって、「溶媒和物」は、溶液相と単離可能な溶媒和物の両方を包含する。本発明の化合物は、薬学的に許容される溶媒、例えば水、メタノール、エタノールなどとの溶媒和した形態として存在することができ、本発明は、式I~XII I、I-A~XII I-A、およびXIV~XVIのうちのいずれかの化合物の溶媒和した形態および溶媒和されていない形態の両方を含むことを意図する。溶媒和物の1つの種類が水和物である。「水和物」は、溶媒分子が水である溶媒和物のある特定のサブグループに関する。溶媒和物は通常、薬理学的同等物として作用することができる。溶媒和物の調製は、当分野で知られている。例えば、フルコナゾールと酢酸エチルおよび水との溶媒和物の調製について記載されている、M.Cairaら、J.Pharmaceut.Sci.、93(3):601-611(2004年)を参照されたい。溶媒和物、半溶媒和物、水和物などの同様の調製が、E.C.van Tonderら、AAPSP Pharm.Sci.Tech.、5(1):Article 12(2004年)、およびA.L.Binghamら、Chem.Commun.、603-604(2001年)に記載されている。溶媒和物を調製する、典型的、非限定的方法であれば、約20から約25を越える温度で式I~XII I、I-A~XII I-A、およびXIV~XVIのうちのいずれかの化合物を所望の溶媒(有機物、水、またはこれらの混合物)に溶解するステップと、次いで結晶を形成するのに十分な速度でこの溶液を冷却するステップと、既知の方法、例えば、濾過などで結晶を単離するステップとを含むことになる。赤外分光法などの分析技術を使用することによって、溶媒和物の結晶内の溶媒の存在を確認するこ

30

40

50

とができる。

【0435】

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

10

【0436】

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

20

【0437】

本明細書で開示されている化合物のうちのいくつかは、1つまたは複数の不斉中心を含有し得るので、したがってエナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性形態、例えば、エピマーなどが生じ得る。本発明は、すべてのこのような可能な形態、ならびにこれらのラセミおよび分離された形態およびこれらの混合物の使用を包含することを意図する。本開示を考慮して、個々の鏡像異性体を、当業者に知られた方法に従って分離してもよい。本明細書中に記載されている化合物が、オレフィン二重結合または他の幾何学的不斉中心を含有する場合、特に指定のない限り、これら化合物は、EとZの両幾何異性体を含むことを意図する。すべての互変異性体もまた、本発明に包含されることを意図する。

30

【0438】

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

40

【0439】

「キラル中心」という用語は、4つの異なる基が結合している炭素原子を指す。

【0440】

「エピマー」という用語は、それぞれの分子実体に存在する2つ以上の四面体の立体中心のうちの一つのみにおいて反対の配置を有するジアステレオマーを指す。

【0441】

50

「立体中心」という用語は、任意の2つの基を交換すると立体異性体がもたらされるような基を有する原子である。

【0442】

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

【0443】

「ラセミ」という用語は、鏡像異性体の等しい部分の混合物であり、光学的に不活性である混合物を指す。

【0444】

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

【0445】

「a」および「an」という用語は、1つまたは複数を指す。

【0446】

「治療する」または「治療」という用語は、統計学的に有意な程度または当業者が検出可能な程度のいずれかに、障害に関連する状態、症状、またはパラメーターを改善する、または障害の進行を予防するのに有効な量、方式、または様式で療法を施すことを指す。有効量、方式、または様式は、対象に応じて変えることができ、患者に合わせることができる。

【0447】

開かれた意味の用語、例えば、「含む(include)」、「含んでいる(including)」、「含有する」、「含有している」などは、「含む(comprising)」を意味する。

【0448】

本明細書で使用する場合、受容体に結合し、内因性リガンドの制御効果を模倣する化合物は、「アゴニスト」として定義される。受容体に結合し、アゴニストとして部分的にしか有効でない化合物は、「部分的アゴニスト」として定義される。受容体に結合するが、制御効果は発揮せず、むしろリガンドの受容体への結合を遮断する化合物は、「アンタゴニスト」として定義される(Ross and Kenakin, 「Ch.2:Pharmacodynamics:Mechanisms of Drug Action and the Relationship Between Drug Concentration and Effect」、pp.31-32, in Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics、第10版(J.G.Hardman, L.E.Limbird and A.Goodman-Gilman編、2001年)。

【0449】

特定の実施形態では、本発明の化合物は、 $\mu$ 、および/またはオピオイド受容体のうちの1つまたは複数におけるアゴニストである。特定の実施形態では、本発明の化合物は、同等レベルの無痛および/または抗痛覚過敏性を生成する用量で投与された場合、現在利用可能な鎮痛剤オピオイド化合物よりも低い副作用および/または低い重度の副作用しか起こさない。特定の実施形態では、本発明の化合物はORL-1オピオイド受容体におけるアゴニストである。

【0450】

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

【0451】

本発明の化合物は、 $\mu$ および/または  $\delta$  および/または  $\kappa$  および/またはORL-1オピオイド受容体と強力に結合する。本発明の化合物は、 $\mu$ および/または  $\delta$  および/または  $\kappa$  および/またはORL-1オピオイド受容体におけるモジュレーターとなり得るので

10

20

30

40

50

、したがって本発明の化合物は、疼痛の治療、改善のため、または予防のために使用/投与することができる。

【0452】

一部の実施形態では、本発明の化合物は1種または複数のオピオイド受容体のアンタゴニストである。別の実施形態では、本発明の化合物は $\mu$ および/またはオピオイド受容体のアンタゴニストである。

【0453】

一部の実施形態では、本発明の化合物は1種または複数のオピオイド受容体の部分アゴニストである。別の実施形態では、本発明の化合物は $\mu$ および/またはオピオイド受容体の部分アゴニストである。

10

【0454】

別の実施形態では、本発明の化合物は1種または複数のオピオイド受容体のアゴニストである。別の実施形態では、本発明の化合物は $\mu$ および/またはオピオイド受容体のアゴニストである。

【0455】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、(i) ORL-1受容体におけるアンタゴニスト活性と、(ii)  $\mu$ 、および/または受容体のうちの1種または複数におけるアゴニスト活性との両方を有する。別の実施形態では、本発明の化合物は、(i) ORL-1受容体におけるアンタゴニスト活性と、(ii)  $\mu$ 受容体におけるアゴニスト活性との両方を有する。別の実施形態では、本発明の化合物は、(i)  $\mu$ 受容体におけるアンタゴニスト活性と、(ii) 受容体におけるアゴニスト活性との両方を有する。別の実施形態では、本発明の化合物は、(i) ORL-1受容体におけるアンタゴニスト活性と、(ii)  $\mu$ 受容体におけるアンタゴニスト活性と、(iii) 受容体におけるアゴニスト活性とを有する。別の実施形態では、本発明の化合物は、(i)  $\mu$ 受容体におけるアンタゴニスト活性と、(ii) 受容体におけるアゴニスト活性と、(iii) 受容体におけるアンタゴニスト活性とを有する。

20

【0456】

$\mu$ -オピオイド受容体のアンタゴニストもしくは $\mu$ -オピオイド受容体のアゴニスト、またはこの両方である本発明の化合物は、便秘を治療または回復させるために使用/投与することができる。 $\mu$ オピオイド受容体のアゴニストである本発明の化合物は、下痢を治療または改善させるために使用/投与することができる。

30

【0457】

本発明の化合物は、急性疼痛、慢性疼痛（これらに限定されないが、神経障害性疼痛、術後疼痛、および炎症性疼痛を含む）、または外科疼痛を治療または予防するために使用することができる。本発明の化合物を使用して治療または予防することができる疼痛の例として、これらに限定されないが、がん性疼痛、神経障害性疼痛、陣痛、心筋梗塞疼痛、膵臓の疼痛、大腸の疼痛、術後疼痛、頭痛、筋痛、関節炎疼痛、ならびに歯肉炎および歯周炎を含めた歯周病に伴う疼痛が挙げられる。

【0458】

急性疼痛として、これらに制限されないが、周術期の疼痛、術後疼痛、外傷後疼痛、急性疾患関連の疼痛、および診断手順、整形外科的手術、および心筋梗塞に関連した疼痛が挙げられる。周術期における急性疼痛として、予め存在する疾患が原因の疼痛、例えば、排液管、胸腔チューブもしくは経鼻胃チューブの外科手術に伴うもの、または合併症、または疾患関連および手順関連の原因の組合せが挙げられる。

40

【0459】

慢性疼痛として、これらに制限されないが、炎症性疼痛、術後疼痛、癌性疼痛、転移性癌に関連する骨関節炎疼痛、三叉神経痛、急性ヘルペス性およびヘルペス後神経痛、糖尿病性ニューロパシー、カウザルギー、腕神経叢裂離、後頭部神経痛、反射性交感神経性ジストロフィー、線維筋痛、痛風、幻肢痛、火傷痛、および他の形態の神経痛、神経障害性疼痛、および特発性疼痛症候群が挙げられる。

50

## 【0460】

本発明の化合物は、患者における炎症または炎症性疾患に伴う疼痛を治療または予防するために使用することができる。このような疼痛は、局所的炎症反応または全身性炎症である可能性のある体組織の炎症が存在する箇所に生じ得る。例えば、本発明の化合物は、これらに限定されないが、臓器移植拒否反応を含めた炎症性疾患に伴う疼痛；これらに限定されないが、心臓、肺、肝臓、または腎臓の移植を含めた臓器移植から生じる再酸化損傷（Grupp et al., J. Mol. Cell Cardiol. 31:297-303 (1999)を参照されたい）；関節炎、関節リウマチ、骨関節炎および骨吸収の増加に伴う骨疾患を含めた関節の慢性的炎症性疾患；炎症性腸疾患、例えば、回腸炎、潰瘍性大腸炎、パレット症候群、およびクローン病など；炎症性肺疾患、例えば、喘息、成人呼吸促拍症候群、および慢性的閉塞性気道疾患など；角膜のジストロフィー、トラコーマ、糸状虫症、ブドウ膜炎、交感性眼炎および眼内炎を含めた眼の炎症性疾患；歯肉炎および歯周炎を含めた歯ぐきの慢性的炎症性疾患；結核；ハンセン病；尿毒合併症、糸球体腎炎およびネフローゼを含めた腎臓の炎症性疾患；硬化性皮膚炎、乾癬および湿疹を含めた皮膚の炎症性疾患；神経系の慢性的脱髄性疾患、多発性硬化症、AIDS関連の神経変性およびアルツハイマー病、感染性髄膜炎、脳脊髄炎、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症およびウイルス性または自己免疫性脳炎を含めた中枢神経系の炎症性疾患；I型真性糖尿病およびII型真性糖尿病を含めた自己免疫性疾患；これらに限定されないが、例えば、糖尿病性白内障、緑内障、網膜症、腎症（例えば、微量アルブミン尿症（microalbuminuria）および進行性糖尿病性腎症など）、足の壊疽、アテローム硬化型冠状動脈疾患、末梢動脈疾患、非ケトン性高血糖性高浸透圧性昏睡、足部潰瘍、関節障害、および皮膚または粘膜の合併症（例えば、感染症、シンスポット、カンジダ感染症または糖尿病性リポイド類壊死症など）を含めた糖尿病合併症、免疫複合体血管炎、および全身性エリテマトーデス（SLE）；心臓の炎症性疾患、例えば、心筋症、虚血性心疾患高コレステロール血症、およびアテローム性動脈硬化症（atherosclerosis）など；ならびに子癇前症、慢性肝不全、脳および脊髄外傷、およびがんを含めた有意な炎症成分を有し得る様々な他の疾患を治療または予防するために使用することができる。本発明の化合物はまた、例えば、グラム陽性もしくはグラム陰性ショック、出血性ショックもしくはアナフィラキシーショック、または炎症誘発性サイトカインに反応して、がん化学療法により誘発されるショック、例えば、炎症誘発性サイトカインに伴うショックなどに例示される、身体の全身性炎症である可能性のある炎症性疾患に伴う疼痛を治療または予防するために使用することができる。このようなショックは、例えば、がんのための治療として投与される化学療法剤により誘発され得る。

10

20

30

## 【0461】

本発明の化合物は、神経損傷に伴う疼痛（すなわち、神経障害性疼痛）を治療または予防するために使用することができる。慢性神経障害性疼痛は、原因が不明である異種起源の疾患状態である。慢性疼痛では、疼痛は、複数の機序により媒介し得る。このタイプの疼痛は、末梢神経組織または中枢神経組織の損傷から一般的に生じる。症候群には、脊椎損傷、多発性硬化症、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、幻想痛、カウザルギー、および反射性交感神経性ジストロフィーに関連する疼痛ならびに腰痛が含まれる。慢性疼痛は、慢性神経障害性疼痛の患者は、自発痛、表面が焼けるような痛みの持続および/または深部痛のような疼痛として描写することができる異常な痛覚を患うという点で急性疼痛とは異なる。疼痛は、熱的、冷的、および機械的痛覚過敏、または熱的、冷的、もしくは機械的異痛症により誘起される可能性がある。

40

## 【0462】

慢性神経障害性疼痛は、末梢感覚神経の損傷または感染症により引き起こされる可能性がある。これには、末梢神経の外傷、ヘルペスウイルス感染症、真性糖尿病、カウザルギー、神経叢剥離、神経腫、肢の切断、および血管炎による疼痛が含まれるが、これらに限定されない。神経障害性疼痛はまた、慢性アルコール中毒、ヒト免疫不全ウイルス感染症、甲状腺機能低下症、尿毒症、またはビタミン欠乏症による神経損傷により引き起こされ得る。脳卒中（脊髄または脳）および脊椎損傷もまた神経障害性疼痛を誘発し得る。がん

50



関連の神経障害性疼痛は、隣接する神経、脳、または脊髄の腫瘍増殖圧に起因する。加えて、化学療法および放射線療法を含めたがん治療は、神経損傷を引き起こす可能性がある。神経障害性疼痛として、神経損傷により引き起こされる疼痛、例えば、糖尿病患者が患う疼痛などが挙げられるがこれらに限定されない。

**【0463】**

本発明の化合物は、これらに限定されないが、前兆を伴わない片頭痛（「普通型片頭痛」）、前兆を伴う片頭痛（「古典型片頭痛」）、頭痛を伴わない片頭痛、脳底動脈片頭痛、家族性片麻痺性片頭痛、片頭痛性脳梗塞、および前兆遷延型片頭痛を含めた片頭痛に伴う疼痛を治療または予防するために使用することができる。

**【0464】**

本発明の化合物はまた、アルコール中毒または薬物中毒の禁断症状を治療する薬剤として、嗜癮障害を治療または予防する薬剤として、掻痒状態を治療する薬剤として、ならびに便秘および下痢の治療または改善において使用することもできる。

10

**【0465】**

本発明はまた、定義された式 I ~ XIIII、I - A ~ XIIII - A、および XIV ~ XVI のいずれかで表される化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の、1種または複数のオピオイド受容体（例えば、上記に列挙された障害のいずれか）の調節に応答する障害を、前記障害に罹患した患者において治療するための医薬品の製造における使用を提供する。

**【0466】**

さらに、本発明は、それを必要とする患者において1種または複数のオピオイド受容体を調節する、特に活性化する方法であって、この患者に、定義された式 I ~ XIIII、I - A ~ XIIII - A、および XIV ~ XVI のいずれかで表される少なくとも1種の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を投与することを含む方法を提供する。

20

**【0467】**

本発明はまた、定義された式 I ~ XIIII、I - A ~ XIIII - A、および XIV ~ XVI のうちのいずれかで表される化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の、医薬品、特に、それを必要とする患者において、1種または複数のオピオイド受容体を調節する、特に活性化するための医薬品の製造における使用を提供する。

30

**【0468】**

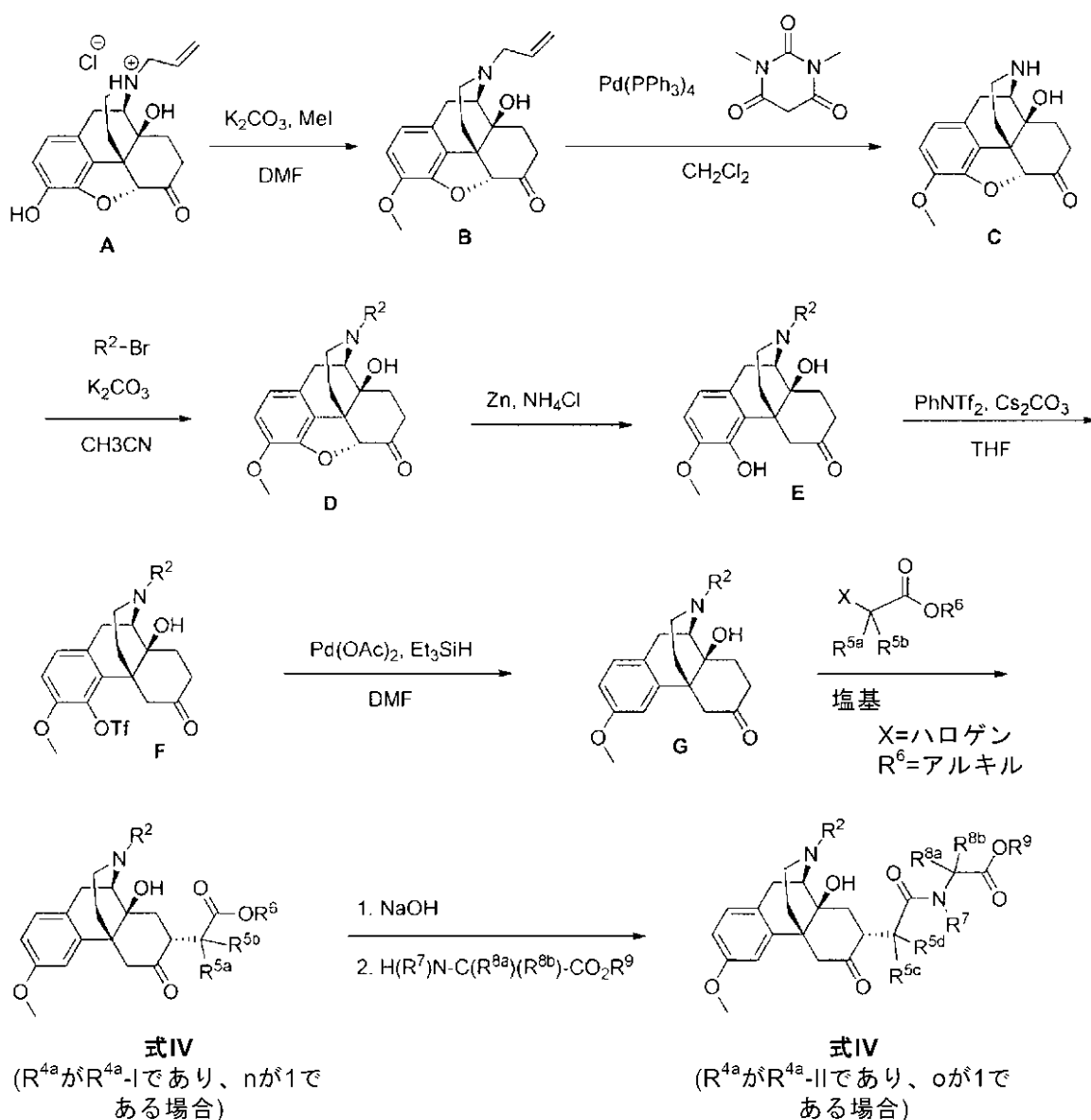
## 化合物の合成

本発明の化合物は、本開示を考慮して当業者に公知の方法を使用して、または以下のスキームに示されている例示的方法により調製することができる。例えば、R<sup>1</sup>がメトキシであり、R<sup>3</sup>がヒドロキシであり、R<sup>4</sup><sup>b</sup>が水素である式 IV の化合物を、スキーム 1 に示されているように調製することができる。合成のさらなる方法は、スキーム 2 ~ 5 に記載されており、以下に記述されている実施例に例示されている。

**【0469】**

## 【化77】

## スキーム1



10

20

30

40

50

## 【0470】

簡単に説明すると、炭酸カリウム ( $K_2CO_3$ ) などの無機塩基またはジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基の存在下、ジメチルホルムアミド (DMF) などの適切な溶媒中で、ナロキソン、A、をヨウ化メチル (MeI) などの適切な試薬と反応させることによりメチル化することによって、メチルエーテルBを得る。ジメチルバルビツル酸などの適切な酸の供給源の存在下、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム ( $Pd(PPh_3)_4$ ) などのパラジウム触媒で化合物Bを脱アリル化することにより化合物Cを調製する。炭酸カリウムなどの無機塩基またはジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基の存在下、アセトニトリル (AcCN)、ジメチルホルムアミド (DMF) またはジメチルスルホキシド (DMSO) などの適切な溶媒中、ハロゲン化アルキルで化合物Cをアルキル化することにより化合物Dを調製する。ジクロロメタン (DCM) などの適切な溶媒中、シアノ水素化ホウ素ナトリウムまたはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを使用して、アルデヒドまたはケトンで化合物Cを還元的アミノ化することにより化合物Dを調製することもできる。化合物Dを過剰な亜鉛ダストおよび水性塩化アンモニウム ( $NH_4Cl$ ) と反応させることにより化合物Eを調製する。炭酸セシウム ( $Cs_2CO_3$ ) などの無機塩基の存在下、テトラヒドロフラン (THF) などの適切な溶媒中で化合物Eをト

リフレート化することにより化合物 F を調製する。トリエチルシランを用いた、パラジウム触媒によるアリールトリフレート還元を介して化合物 G を調製する。水素化ナトリウムまたはヘキサメチルジシラザンナトリウム (NaHMDS) などの塩基の存在下、THF または DMF などの適切な溶媒中で化合物 G をハロゲン化アルキルまたは他の求電子剤と反応させることにより、式 IV (式中、 $R^{4a}$  は  $R^{4a}-I$  であり、 $n$  は 1 である) を有する化合物を調製する。(US 4,423,221; Kawamura, Chem. Pharm. Bull. 52:747 (2004))。エステルの酸への変換および  $H(R^7)N-C(R^{8a})(R^{8b})-CO_2R^9$  を有する化合物、例えば、アミノ酸またはアミノエステルなどとのカップリングにより、式 IV (式中、 $R^{4a}$  は  $R^{4a}-II$  であり、 $o$  は 1 である) を有する化合物を得る。

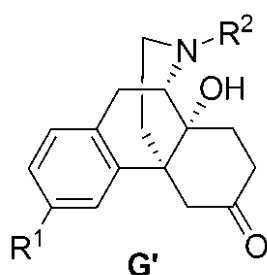
10

【0471】

式 G' :

【0472】

【化78】



20

の化合物から出発して、スキーム 1 に記載されている化合物の反対の異性体を調製することができる。

【0473】

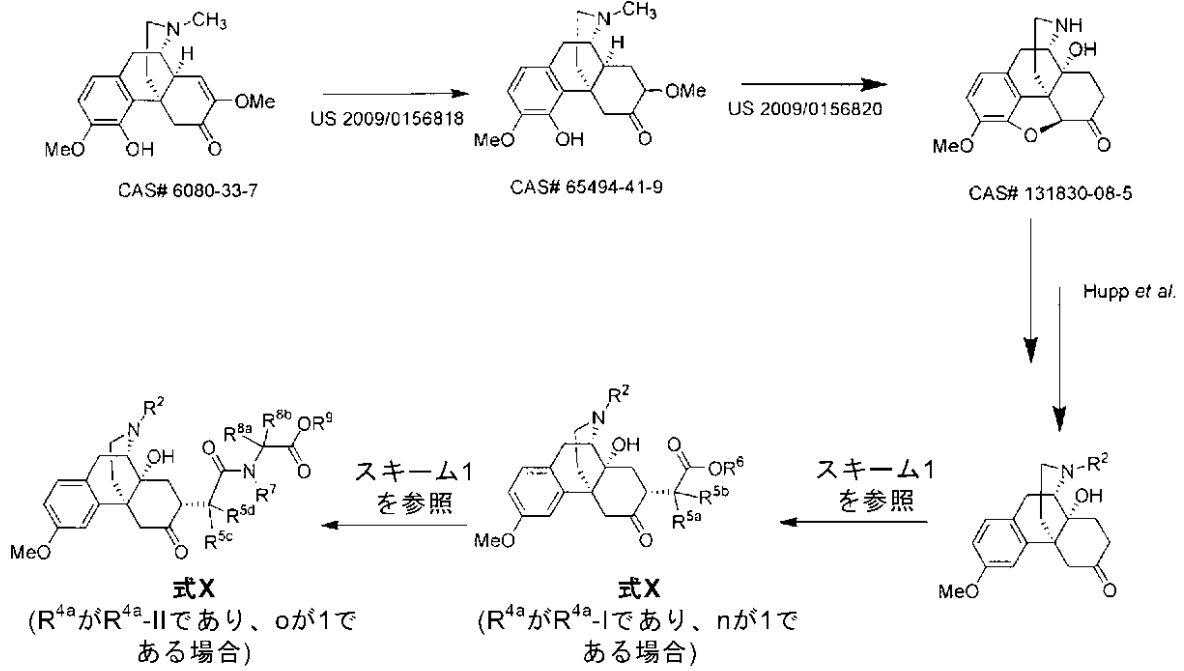
式 G' の化合物は、当技術分野において、例えば、US 2009/0156818、US 2009/0156820、および Hupp C. D., et al., Tetrahedron Letters 51:2359-2361 (2010) などに記載されている方法に従い調製することができる。したがって、例えば、R<sup>1</sup> が OMe であり、R<sup>3</sup> がヒドロキシであり、R<sup>4b</sup> が水素である式 X の化合物は、CAS # 6080-33-7 から出発してスキーム 2 に記載の通り調製することができる。

30

【0474】

【化79】

スキーム2

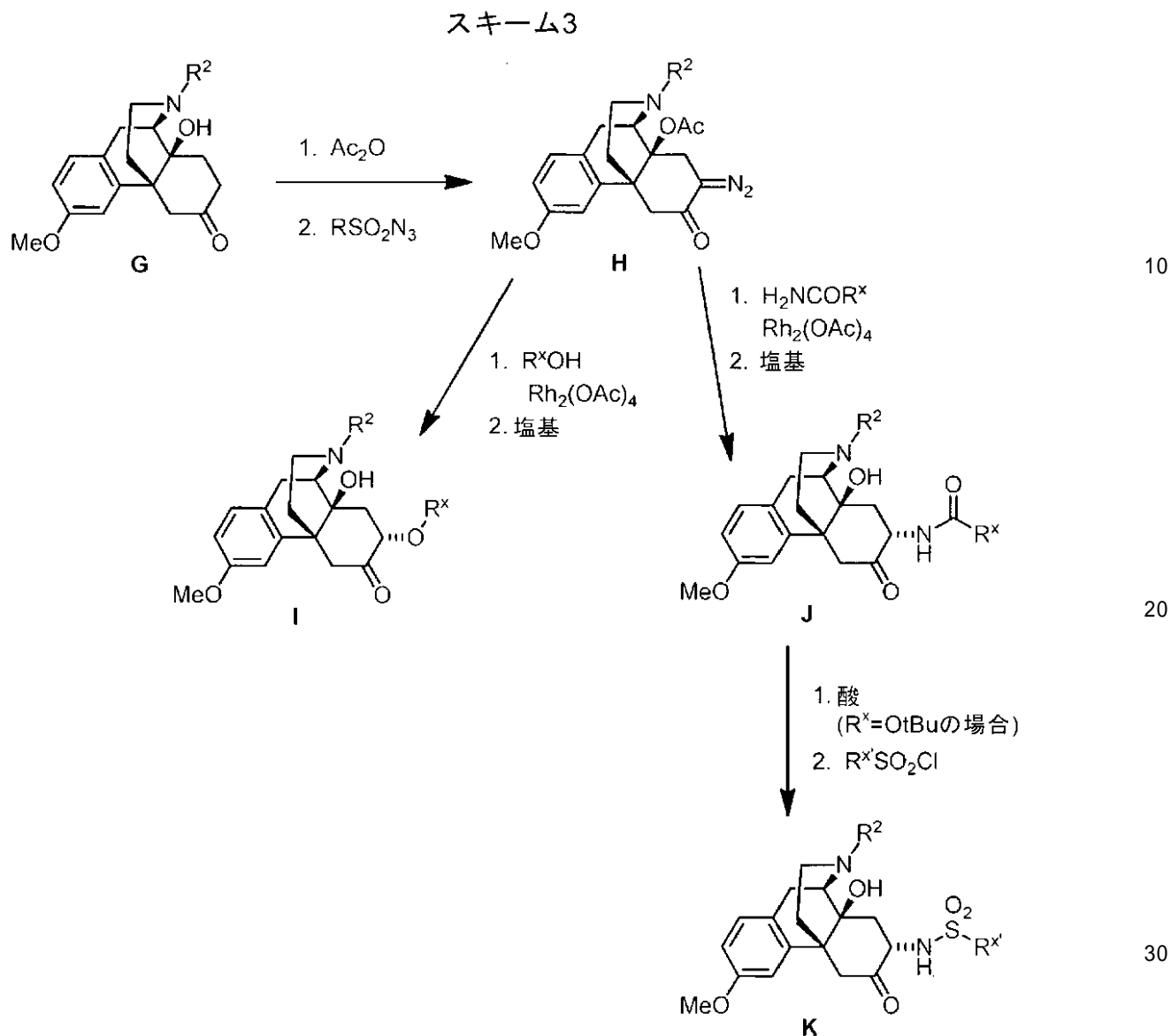


10

20

【0475】

【化 8 0】



【 0 4 7 6】

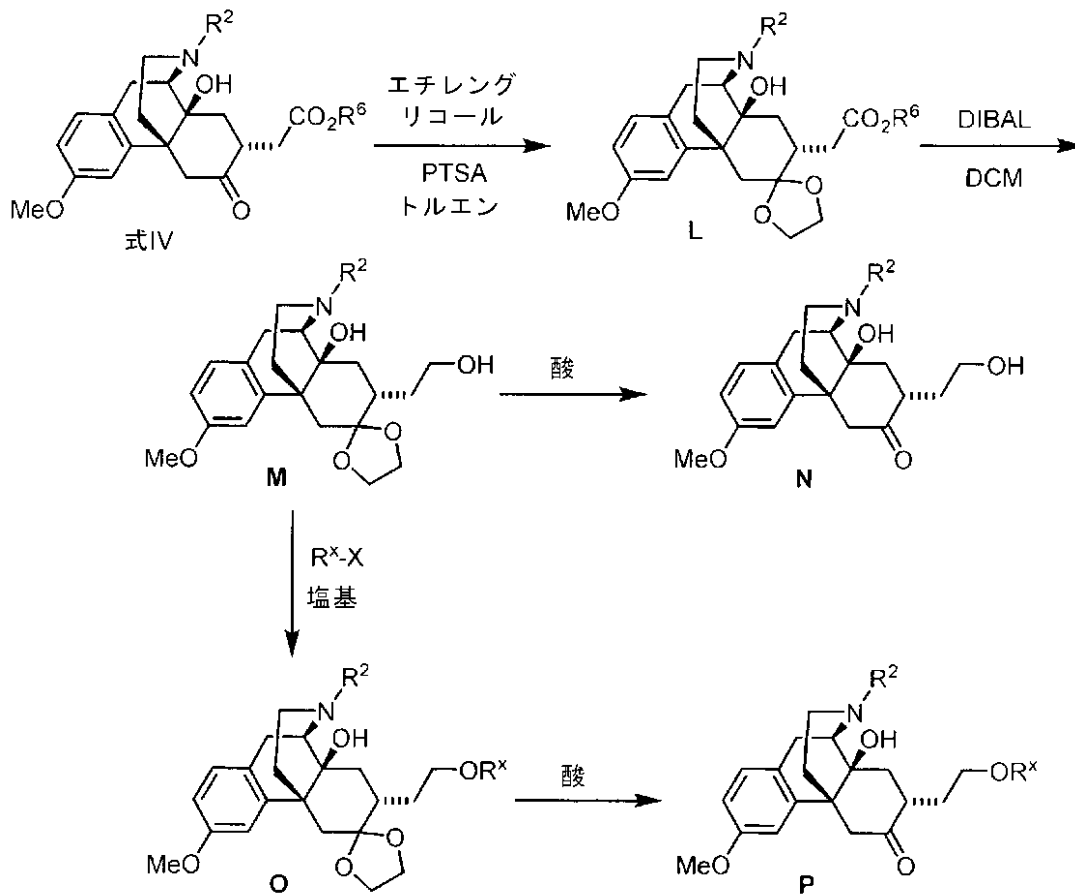
スキーム3に記載されているように、アシル化に続いて、ACNなどの適切な溶媒中、DBUなどの適切な塩基の存在下、4-アセトアミドベンゼンスルホニルアジドなどのスルホニルアジドと反応させることにより、化合物Hを化合物Gから調製する。DCEなどの適切な溶媒中、酢酸ロジウム（II）ダイマーなどの適切な触媒の存在下で、適切なアルコールと反応させ、続いてaq. MeOH中でNaOHなどの適切な塩基での処理によりアセテート保護基を切断することにより、化合物Hを化合物Iに変換することができる。アルコールの代わりにアミドまたはカルバメートを使用することを除いて、化合物Iの調製と同様の条件により、化合物Hを化合物Jに変換することもできる。カルバメートがBoc基を含有する場合、DCMなどの適切な溶媒中、TFAなどの適切な酸での処理によりBoc基を最初に切断し、続いて、DCMなどの適切な溶媒中、DIPEAなどの適切な塩基の存在下で、適切な塩化スルホニル（式中、R<sup>x</sup>は、例えばアルキルまたはアリールである）と反応させることにより、化合物Jを化合物Kに変換することができる。

【 0 4 7 7】

40

【化 8 1】

スキーム4



10

20

【0478】

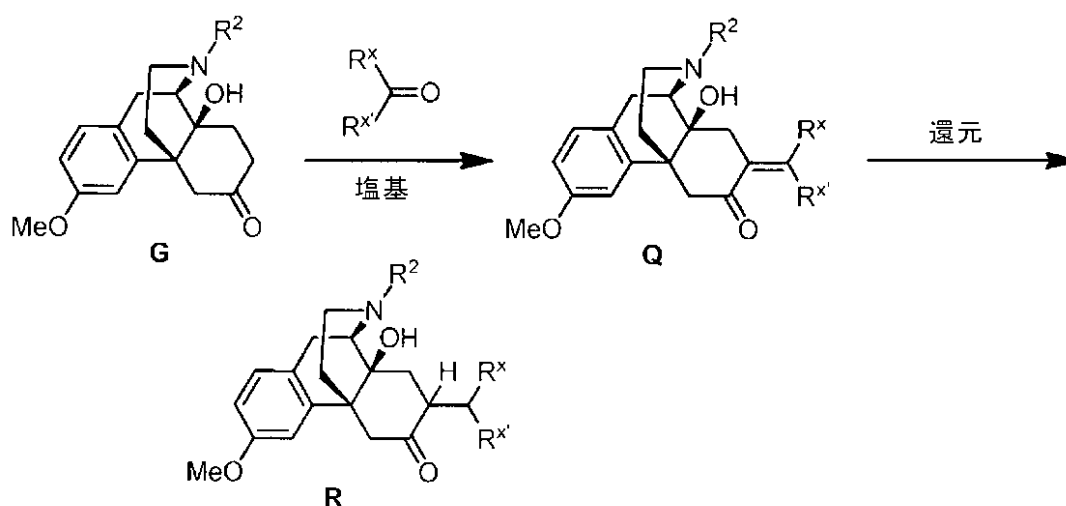
スキーム4では、トルエンなどの適切な溶媒中、PTSAなどの酸触媒の存在下、ケトン基を、エチレングリコールなどの適切なジオールと反応させることにより、式IV（スキーム1を参照）を有する化合物から化合物Lを調製することができる。DCMなどの適切な溶媒中、DIBALなどの適切な還元剤で化合物Lを処理することにより、化合物Mを得る。aq. HClなどの適切な酸で化合物Mを処理することによって、化合物Nを得る。DMFなどの適切な溶媒中、NaHなどの適切な塩基および適切なアルキル化剤で処理することにより、化合物Mを化合物Oに変換することができる。aq. HClなどの適切な酸で化合物Oを処理することにより、化合物Pを得る。

30

【0479】

【化 8 2】

スキーム5



10

【0480】

スキーム5では、aq. MeOHなどの適切な溶媒中、NaOHなどの適切な塩基の存在下、適切なアルデヒドまたはケトンでの処理により、化合物Gから化合物Qを調製することができる。MeOHなどの適切な溶媒中、Pd/Cなどの適切な触媒上で、水素化などの適切な条件下で還元を行うことにより、化合物Qから化合物Rを調製することができる。

20

【0481】

当業者には公知の適当な官能基の操作を介して、これに続く側鎖の修飾を達成することができる。

【0482】

インビトロアッセイプロトコル

$\mu$ -オピオイド受容体結合実験の手順： $\mu$ -オピオイド受容体に対する放射リガンド投与置換結合実験では、最終容量500  $\mu$ lの結合緩衝液(10 mM  $MgCl_2$ 、1 mM EDTA、5% DMSO、50 mM HEPES、pH 7.4)中の5 mg膜タンパク質/穴と共に、0.3 nM [ $^3H$ ]-ジブレノルフィン(Perkin Elmer、Shelton、CT)を使用した。反応は、非標識ナロキソンの不在下または増加濃度での非標識ナロキシソンの存在下で行った。すべての反応は、96穴深底ポリプロピレンプレートの中で、室温で2時間行った。96穴組織ハースター(Perkin Elmer、Shelton、CT)を用いて0.5%ポリエチレンイミン中に予浸させておいた、96穴Unifilter GF/C濾過プレート(Perkin Elmer、Shelton、CT)への急速濾過により結合反応を終了させ、続いて500  $\mu$ lの氷冷した結合緩衝液で3回濾過洗浄を実施した。濾過プレートを、続いて50 で2~3時間乾燥させた。BetaScintシンチレーション反応混液(Perkin Elmer、Shelton、CT)を加え(50  $\mu$ l/穴)、Packard Top-Countを用いて、1分/穴の間、プレートをカウントした。GraphPad PRISM(商標)v.3.0以上(San Diego、Calif.)の、ワンサイト競合カーブフィッティング機能を用いて、またはワンサイト競合カーブフィッティング用の自社機能を用いて、データを解析した。

30

40

【0483】

$\mu$ -オピオイド受容体結合データ：一般的に、 $K_i$ 値が低いほど、本発明の化合物は、疼痛または別の状態を治療または予防するのに有効となる。特定の実施形態では、本発明の化合物は、 $\mu$ -オピオイド受容体への結合に対して約30,000以下、例えば、約10,000以下の $K_i$ (nM)を示す。通常は、本発明の化合物は、約1,000以下、または約300以下、または約100以下、または約10以下、または約1以下、または

50

約 0.1 以下の  $K_i$  (nM) を示す。

【0484】

$\mu$ -オピオイド受容体機能アッセイ手順：HEK293、CHO、またはU-2 OS細胞内で組換え型 $\mu$ オピオイド受容体をバックグラウンド発現した細胞株から調製した、または販売元(Perkin Elmer, Shelton, CT; またはDiscov Rx, Fremont, CA)から購入した $\mu$ -受容体膜を新たに解凍して使用し、 $[^3\text{S}]$ GTP S機能的アッセイを行った。以下の試薬：膜タンパク質(0.026 mg/mL)、サポニン(10 mg/mL)、GDP(3 mM)および $[^3\text{S}]$ GTP S(0.20 nM, Perkin Elmer, Shelton, CT)を、結合緩衝液(100 mM NaCl、10 mM  $\text{MgCl}_2$ 、20 mM HEPES、pH 7.4)に、氷上で逐次添加することによって、アッセイ反応物を調製した(最終濃度を示す)。調製した膜溶液(190  $\mu$ l/穴)を、ジメチルスルホキシド(DMSO)中で調製したアゴニスト[D-Ala<sup>2</sup>、N-メチル-Phe<sup>4</sup>Gly-ol<sup>5</sup>]-エンケファリン(DAMGO)の20 $\times$ 濃縮保存液10  $\mu$ lを含有する96穴浅底ポリプロピレンプレートに移した。プレートを振盪しながら約25 $\times$ で30分間インキュベートした。96穴組織ハーベスター(Perkin Elmer, Shelton, CT)を用いて、96穴Unifilter GF/B濾過プレート(Perkin Elmer, Shelton, CT)への急速な濾過により反応を終了させ、続いて200  $\mu$ lの氷冷洗浄緩衝液(10 mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 、10 mM  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 、pH 7.4)で3回濾過洗浄した。続いて濾過プレートを50 $\times$ で2~3時間乾燥させた。BetaScintシンチレーション反応混液(Perkin Elmer, Shelton, CT)を加え(50  $\mu$ l/穴)、Packard Top-Countを用いて、1分/穴の間、プレートをカウントした。GraphPad PRISM v. 3.0のシグモイド用量反応曲線フィッティング機能を用いて、または非線形シグモイド用量反応曲線フィッティング用の自社機能を用いて、データを解析した。

10

20

【0485】

$\mu$ -オピオイド受容体機能データ： $\mu$ GTP  $EC_{50}$ は、 $\mu$ -オピオイド受容体において、化合物に対して50%の最大反応をもたらす化合物の濃度である。通常は、本発明の化合物は、約5,000以下、または約2000以下、または約1,000以下、または約100以下、または約10以下、または約1以下、または約0.1以下の $\mu$ GTP  $EC_{50}$  (nM)を示す。

30

【0486】

$\mu$ GTP  $E_{max}$  (%)は、標準的な $\mu$ アゴニストであるDAMGOにより誘発される効果と比較して、化合物により誘発される最大の効果である。一般的に、 $\mu$ GTP  $E_{max}$  (%)は、疼痛または他の状態を治療または予防するための化合物の効力を測定する。通常、本発明の化合物は、約10%を超える、または約20%を超える、または約50%を超える、または約65%を超える、または約75%を超える、または約85%を超える、または約100%を超える、 $\mu$ GTP  $E_{max}$  (%)を示す。

40

【0487】

-オピオイド受容体結合実験の手順：氷冷した低浸透圧性緩衝液(2.5 mM  $\text{MgCl}_2$ 、50 mM HEPES、pH 7.4)(10 mL/10 cmシャーレ)中に細胞を溶解し、続いて組織粉碎機/テフロン乳棒で均質化することによって、組換え型ヒトカッパオピオイド受容体( )を発現するHEK-293細胞、CHOまたはU-2 OS細胞から得た膜を調製した。30,000 $\times$ gで、4 $\times$ で15分間遠心分離することにより膜を収集し、1~3 mg/mLの最終濃度へと、ペレットを低浸透圧性緩衝液中に再懸濁させた。ウシ血清卵白を有するBioRadタンパク質アッセイ試薬を標準として用いて、タンパク質濃度を測定した。受容体膜のアリコートをして-80 $\times$ で保存した。

【0488】

放射リガンド投与置換アッセイでは、0.4 nM  $[^3\text{H}]$ -U69,593(GE Healthcare, Piscataway, NJ、40 Ci/mmol)を、最終容

50



量 200  $\mu$ l の結合緩衝液 (5% DMSO、50 mM Trizma 塩基、pH 7.4) 中の 15  $\mu$ g の膜タンパク質 (HEK 293 細胞内で発現する組換え型 オピオイド受容体、自社で調製) と共に使用した。10  $\mu$ M 非標識ナロキソンまたは U69,593 の存在下で非特異的結合を測定した。すべての反応は、約 25 の温度で、1 時間 96 穴ポリプロピレンプレート内で実施した。0.5% ポリエチレンイミン (Sigma) 中に予浸させた 96 穴 Unifilter GF/C 濾過プレート (Perkin Elmer、Shelton、CT) 上での急速濾過によって、結合反応を終了させた。96 穴組織ハーベスター (Perkin Elmer、Shelton、CT) を用いて収集を実施し、続いて 200  $\mu$ l の氷冷した結合緩衝液で 5 回濾過洗浄した。続いて濾過プレートを 50 で 1~2 時間乾燥させた。50  $\mu$ l / 穴のシンチレーション反応混液 (Perkin Elmer、Shelton、CT) を加え、1 分 / 穴の間、Packard Top-Count 内でプレートをカウントした。

10

## 【0489】

- オピオイド受容体結合データ：特定の実施形態において、本発明の化合物は、受容体に対して約 10,000 以上の  $K_i$  (nM) を示す (これは、本発明の目的においては、受容体への結合はないと解釈される)。本発明の特定の化合物は、約 20,000 以下、または約 10,000 以下、または約 5,000 以下、または約 1,000 以下、または約 500 以下、または約 450 以下、または約 350 以下、または約 200 以下、または約 100 以下、または約 50 以下、または約 10 以下、または約 1 以下、または約 0.1 以下の  $K_i$  (nM) を示す。

20

## 【0490】

- オピオイド受容体機能アッセイ手順：機能的 [ $^3$  S] GTP S 結合実験を以下の通り行った。最終濃度 0.026  $\mu$ g /  $\mu$ l の膜タンパク質 (自社で生成)、10  $\mu$ g / mL サポニン、3  $\mu$ M GDP および 0.20 nM [ $^3$  S] GTP S を、氷上で、結合緩衝液 (100 mM NaCl、10 mM MgCl<sub>2</sub>、20 mM HEPES、pH 7.4) に順次添加することにより、オピオイド受容体の膜溶液を調製した。この調製した膜溶液 (190  $\mu$ l / 穴) を、DMSO 中で調製したアゴニストの 20x 濃縮保存液 10  $\mu$ l を含有する 96 穴浅底ポリプロピレンプレートに移した。プレートを、振盪しながら、30 分間約 25 の温度でインキュベートした。96 穴組織ハーベスター (Packard) を用いて、96 穴 Unifilter GF/B 濾過プレート (Perkin Elmer、Shelton、CT) 上での急速濾過によって反応を終了させ、続いて 200  $\mu$ l の氷冷した結合緩衝液 (10 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、10 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、pH 7.4) を用いて、3 回濾過洗浄した。続いて濾過プレートを 50 で 2~3 時間乾燥させた。50  $\mu$ l / 穴のシンチレーション反応混液 (Perkin Elmer、Shelton、CT) を加え、1 分 / 穴の間、Packard Top-Count 内でプレートをカウントした。

30

## 【0491】

- オピオイド受容体機能データ：GTP EC<sub>50</sub> は、受容体において化合物に対して 50% の最大反応をもたらす化合物の濃度である。本発明の特定の化合物は、オピオイド受容体機能を刺激するために約 20,000 以下、または約 10,000 以下、または約 5,000 以下、または約 2,000 以下、または約 1,500 以下、または約 1,000 以下、または約 600 以下、または約 100 以下、または約 50 以下、または約 25 以下、または約 10 以下、または約 1 以下、または約 0.1 以下の GTP EC<sub>50</sub> (nM) を示す。

40

## 【0492】

GTP E<sub>max</sub> (%) は、U69,593 により誘発される効果と比較して、化合物により誘発される最大の効果である。本発明の特定の化合物は、約 1% を超える、または約 5% を超える、または約 10% を超える、または約 20% を超える、または約 50% を超える、または約 75% を超える、または約 90% を超える、または約 100% を超える GTP E<sub>max</sub> (%) を示す。

50

## 【0493】

- オピオイド受容体結合実験手順： - オピオイド受容体結合実験手順を以下の通り行うことができる。放射リガンド投与置換アッセイでは、 $0.3 \text{ nM}$  [ $^3\text{H}$ ] - ナルトリンドール (Perkin Elmer, Shelton, CT,  $33.0 \text{ Ci/mmole}$ ) は、最終容量  $500 \mu\text{l}$  の結合緩衝液 ( $5 \text{ mM MgCl}_2$ 、 $5\%$  DMSO、 $50 \text{ mM Trizma}$  塩基、 $\text{pH} 7.4$ ) 中の  $5 \mu\text{g}$  膜タンパク質 (Perkin Elmer, Shelton, CT) と共に使用する。 $25 \mu\text{M}$  非標識ナロキソンの存在下、非特異的結合を測定する。すべての反応は、約  $25^\circ\text{C}$  の温度で1時間、 $96$  穴深底ポリプロピレンプレート内で実施する。 $0.5\%$  ポリエチレンイミン (Sigma) 中に予浸させた  $96$  穴 Unifilter GF/C 濾過プレート (Perkin Elmer, Shelton, CT) 上での急速濾過によって、結合反応を終了させる。 $96$  穴組織ハーベスター (Perkin Elmer, Shelton, CT) を用いて収集を実施し、続いて  $500 \mu\text{l}$  の氷冷した結合緩衝液で5回濾過洗浄する。続いて濾過プレートを  $50^\circ\text{C}$  で1~2時間乾燥させる。 $50 \mu\text{l}$  / 穴シンチレーション反応混液 (Perkin Elmer, Shelton, CT) を加え、1分/穴の間、Packard Top-Count 内でプレートをカウントする。

10

## 【0494】

- オピオイド受容体結合データ：特定の実施形態において、本発明の化合物は、受容体に対して約  $10,000$  以上の  $K_i$  ( $\text{nM}$ ) を示すことができる (これは、本発明の目的において、受容体への結合はないと解釈される)。本発明の特定の化合物は、受容体に対して、約  $20,000$  以下、または約  $10,000$  以下、または約  $9,000$  以下、または  $7,500$  以下、または約  $6,500$  以下、または約  $5,000$  以下、または約  $3,000$  以下、または約  $2,500$  以下、または約  $1,000$  以下、または約  $500$  以下、または約  $350$  以下、または約  $250$  以下、または約  $100$  以下、または約  $10$  以下の  $K_i$  ( $\text{nM}$ ) を示すことができる。

20

## 【0495】

- オピオイド受容体機能アッセイ手順：機能的 [ $^3\text{H}$ ] GTP S 結合実験を以下の通り行う。最終濃度  $0.026 \mu\text{g}/\mu\text{l}$  の膜タンパク質 (Perkin Elmer, Shelton, CT)、 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$  サポニン、 $3 \mu\text{M}$  GDP および  $0.20 \text{ nM}$  [ $^3\text{H}$ ] GTP S を、氷上で、結合緩衝液 ( $100 \text{ mM NaCl}$ 、 $10 \text{ mM MgCl}_2$ 、 $20 \text{ mM HEPES}$ 、 $\text{pH} 7.4$ ) に順次添加することによって、オピオイド受容体膜溶液を調製する。この調製した膜溶液 ( $190 \mu\text{l}$  / 穴) を、DMSO 中で調製したアゴニストの  $20 \times$  濃縮保存液  $10 \mu\text{l}$  を含有する  $96$  穴浅底ポリプロピレンプレートに移す。プレートを、振盪しながら約  $25^\circ\text{C}$  の温度で30分間、インキュベートする。 $96$  穴組織ハーベスター (Packard) を用いて、 $96$  穴 Unifilter GF/B 濾過プレート (Perkin Elmer, Shelton, CT) 上での急速濾過によって反応を終了させ、続いて、 $200 \mu\text{l}$  の氷冷した結合緩衝液 ( $10 \text{ mM NaH}_2\text{PO}_4$ 、 $10 \text{ mM Na}_2\text{HPO}_4$ 、 $\text{pH} 7.4$ ) で3回濾過洗浄する。続いて濾過プレートを  $50^\circ\text{C}$  で1~2時間乾燥させる。 $50 \mu\text{l}$  / 穴シンチレーション反応混液 (Perkin Elmer, Shelton, CT) を加え、プレートを、1分/穴の間、Packard Top-Count 内でプレートをカウントする。

30

40

## 【0496】

- オピオイド受容体機能データ：GTP  $\text{EC}_{50}$  は、受容体において化合物に対して  $50\%$  の最大反応をもたらす化合物の濃度である。本発明の特定の化合物は、約  $20,000$  以下、または約  $10,000$  以下、または約  $3,500$  以下、または約  $1,000$  以下、または約  $500$  以下、または約  $100$  以下、または約  $90$  以下、または約  $50$  以下、または約  $25$  以下、または約  $10$  以下の GTP  $\text{EC}_{50}$  ( $\text{nM}$ ) を示すことができる。

## 【0497】

GTP  $\text{E}_{\text{max}}$  (%) は、met-エンケファリンにより誘発される効果と比較し

50

て、化合物により誘発される最大効果である。本発明の特定の化合物は、約1%を超える、または約5%を超える、または約10%を超える、または約30%を超える、または約50%を超える、または約75%を超える、または約90%を超える、または約100%を超える  $GTP\ E_{max}$  (%)を示すことができる。

**【0498】**

ORL-1受容体結合アッセイ手順：ヒトオピオイド受容体様受容体 (ORL-1) (Perkin Elmer、Shelton、CT) を発現する組換え型HEK-293細胞からの膜を、氷冷した低浸透圧性緩衝液 (2.5 mM  $MgCl_2$ 、50 mM HEPES、pH 7.4) (10 ml / 10 cmシャーレ) に細胞を溶解することにより調製することができ、続いて組織粉碎機 / テフロン乳棒で均質化することができる。30,000 × g、4 で15分間遠心分離することにより膜を収集し、1~3 mg / mlの最終濃度へと、ペレットを低浸透圧性緩衝液中に再懸濁させる。ウシ血清卵白を有するBioRadタンパク質アッセイ試薬を標準として用いて、タンパク質濃度を測定する。ORL-1受容体のアリコートをして -80 で保存する。

10

**【0499】**

放射リガンド結合実験 (スクリーニングおよび投与置換) では、0.1 nM [ $^3H$ ] - ノシセプチン (Perkin Elmer、Shelton、CT、87.7 Ci / mmole) を、最終容量500  $\mu$ lの結合緩衝液 (10 mM  $MgCl_2$ 、1 mM EDTA、5% DMSO、50 mM HEPES、pH 7.4) 中の12  $\mu$ gの膜タンパク質と共に使用する。10 nM非標識ノシセプチン (American Peptide Company) の存在下、非特異的結合を測定する。すべての反応は、室温で1時間、96穴深底ポリプロピレンプレート内で実施する。0.5% ポリエチレンイミン (Sigma) 中に予浸させた96穴Unifilter GF/C濾過プレート (Perkin Elmer、Shelton、CT) 上での急速濾過によって、結合反応を終了させる。96穴組織ハーベスター (Perkin Elmer、Shelton、CT) を用いて収集を実施し、続いて500  $\mu$ lの氷冷した結合緩衝液で3回濾過洗浄する。続いて濾過プレートを50 で2~3時間乾燥させる。50  $\mu$ l / 穴のシンチレーション反応混液 (Perkin Elmer、Shelton、CT) を加え、1分 / 穴の間、Packard Top-Count内でプレートをカウントする。Microsoft Excel およびGraphPad PRISM (商標)、v. 3.0以上、カーブフィッティング機能をそれぞれ用いて、またはワンサイト競合カーブフィッティング用の自社機能を用いて、スクリーニングおよび投与置換実験からのデータを解析する。

20

30

**【0500】**

ORL-1受容体結合データ：本発明の特定の化合物は、約20,000以下、例えば、約5,000以下の $K_i$  (nM) を有することができる。特定の実施形態では、本発明の化合物は、約1,000以下の $K_i$  (nM)、または約500以下、または約300以下、または約100以下、または約50以下、または約20以下、または約10以下、または約1以下、または約0.1以下の $K_i$  (nM) を有する。

**【0501】**

ORL-1受容体機能アッセイ手順：ヒトオピオイド受容体様 (ORL-1) (Perkin Elmer、Shelton、CT) を発現する組換え型HEK-293細胞からの膜を、氷冷した低浸透圧性緩衝液 (2.5 mM  $MgCl_2$ 、50 mM HEPES、pH 7.4) (10 ml / 10 cmシャーレ) に細胞を溶解することにより調製することができ、続いて組織粉碎機 / テフロン乳棒で均質化することができる。30,000 × gで、4 で15分間遠心分離することにより膜を収集し、1~3 mg / mlの最終濃度へと、ペレットを低浸透圧性緩衝液中に再懸濁させる。ウシ血清卵白を有するBioRadタンパク質アッセイ試薬を標準として用いて、タンパク質濃度を測定する。ORL-1受容体膜のアリコートをして -80 で保存する。

40

**【0502】**

機能的 [ $^3S$ ] GTP S 結合実験を以下の通り行う。氷上で、最終濃度0.026

50

$\mu\text{g}/\mu\text{l}$ のORL-1膜タンパク質、 $10\mu\text{g}/\text{ml}$ サポニン、 $3\mu\text{M}$  GDPおよび $0.20\text{nM}$  [ $^{35}\text{S}$ ]GTP Sを、結合緩衝液( $100\text{mM}$  NaCl、 $10\text{mM}$   $\text{MgCl}_2$ 、 $20\text{mM}$  HEPES、 $\text{pH}7.4$ )に順次添加することによって、ORL-1膜溶液を調製する。この調製した膜溶液( $190\mu\text{l}/\text{穴}$ )を、DMSO中で調製したアゴニスト/ノシセプチンの $20\times$ 濃縮保存液 $10\mu\text{l}$ を含有する96穴浅底ポリプロピレンプレートに移す。プレートを、振盪しながら室温で30分間インキュベートする。96穴組織ハーベスター(Packard)を用いて、96穴Unifilter GF/B濾過プレート(Perkin Elmer, Shelton, CT)上での急速濾過によって反応を終了させ、続いて $200\mu\text{l}$ の氷冷した結合緩衝液( $10\text{mM}$   $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 、 $10\text{mM}$   $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 、 $\text{pH}7.4$ )で3回濾過洗浄する。続いて濾過プレートを50 で2~3時間乾燥させる。 $50\mu\text{l}/\text{穴}$ シンチレーション反応混液(Perkin Elmer, Shelton, CT)を加え、1分/穴の間、Packard Top-Count内でプレートをカウントする。GraphPad PRISM v. 3.0以上のシグモイド用量反応曲線フィッティング機能、または非線形シグモイド用量反応曲線フィッティング用の自社機能を用いて、データを解析する。

#### 【0503】

ORL-1受容体機能データ: ORL-1 GTP  $\text{EC}_{50}$ は、ORL-1受容体において化合物に対して50%の最大反応をもたらす化合物の濃度である。特定の実施形態において、高い結合親和性(すなわち低いKi値)を有する本発明の化合物は、約10,000を超えるORL-1 GTP  $\text{EC}_{50}$  (nM)を有することができる(すなわち、治療濃度では刺激しない)。特定の実施形態において、本発明の化合物は、約20,000以下、または約10,000以下、または約5000以下、または約1000以下、または約100以下、または約10以下、または約1以下、または約0.1以下のORL-1 GTP  $\text{EC}_{50}$  (nM)を有する。

#### 【0504】

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

#### 【0505】

##### 疼痛に関するインビボアッセイ

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

#### 【0506】

急性疼痛: 急性疼痛を治療または予防するための本発明の化合物の作用を評価するため、ラットテールフリック試験を使用し得る。ラットを手で穏やかに拘束し、テールフリックユニット(Model 7360、イタリアのUgo Basileより市販)を用いて、先端部から5cmの点で尾を放射熱の集束ビームに曝露する。テールフリック反応潜時とは、熱的刺激の開始から尾を振るまでの間の間隔として定義する。20秒以内に反応しない動物は、テールフリックユニットから除外され、足引っ込み反応潜時20秒が割り当てられる。テールフリック反応潜時は、本発明の化合物の投与の直前(治療前)ならびに本発明の化合物の投与から1、3および5時間後に測定する。データは、テールフリック

10

20

30

40

50

反応潜時（複数可）として表され、最大可能な効果（% M P E）、すなわち20秒のパーセンテージを以下の通り計算する：

【0507】

【数1】

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

【0508】

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

10

【0509】

急性疼痛の治療または予防に対する本発明の化合物の作用を評価するために、ラットのホットプレート試験も使用し得る。48～52の温度で維持された加熱した金属床を有する透明なプレキシガラスシリンダーからなるホットプレート装置（モデル7280、イタリアのUgo Basileから市販）を使用してラットを試験する。ラットをホットプレート装置上のシリンダーに置き、最大30秒が経過したら、またはラットが生体防御行動を示した時点で（拳動エンドポイント）、ホットプレートから取り出し、反応潜時を記録する。ホットプレート反応潜時は、直前に（予備処置）および本発明の化合物の投与から1、3、および5時間後に測定する。生体防御行動エンドポイントは、以下のうちのいずれかとして定義される：1）足を引っ込める、持続して持ち上げるか、または身震いしながらまたはなめながら、2）足を交互に持ち上げる、3）試験デバイスから脱出または脱出しようとする、または4）声を出す。データは、反応潜時（秒）として表現され、テールフリック試験に対して上に記載のように、最大可能な効果のパーセンテージを計算する。このホットプレート試験は、G. Woolfe and A.D. MacDonald, J. Pharmacol. Exp. Ther. 80:300-307 (1944)に記載されている。

20

【0510】

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

30

40

【0511】

【数2】

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

【0512】

神経障害性疼痛：神経障害性疼痛の治療または予防のための本発明の化合物の作用を評

50

価するため、S e l t z e rモデルまたはC h u n gモデルのいずれかを使用することができる。

【0513】

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

10

20

【0514】

【数3】

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

【0515】

C h u n gモデルでは、神経障害性疼痛の脊髄神経結紮モデルを使用して、ラットにおける機械的痛覚過敏、温熱性痛覚過敏および触覚異痛症を引き起こす。イソフルラン/ O<sub>2</sub> 吸入麻酔下で手術を実施する。麻酔誘導後、3 cm 切開し、L<sub>4</sub> - S<sub>2</sub> のレベルで、棘突起から左のパラ棘筋を分離する。1対の小さな骨鉗子を用いてL<sub>6</sub> 横突起を慎重に取り除くことによって、L<sub>4</sub> - L<sub>6</sub> 脊髄神経を視覚的に確認する。左のL<sub>5</sub> (またはL<sub>5</sub> およびL<sub>6</sub>) 脊髄神経 (複数可) を単離し、絹針できつく結紮する。完全にうっ血したことを確認し、非吸収性の縫合糸、例えばナイロン縫合糸など、またはステンレススチールステープルを用いて創傷を縫合する。偽処置のラットには、脊髄神経 (複数可) を操作しないこと以外は、同一の外科手術を施す。術後、動物を秤量し、生理食塩水またはリンガー乳酸溶液を皮下 (s . c .) 注射で投与し、創傷部位に抗生物質の散剤を振りかけ、麻酔から回復するまで加温パッド上に保持する。次いで動物を挙動試験が開始するまでホームケージに戻す。以下に記載の通り、手術前 (ベースライン)、次いで本発明の化合物の投与直前、ならびに本発明の化合物の投与から1、3および5時間後のPWTを測定することによって、動物の侵害性の機械的刺激に対する反応を評価する。以下に記載の通り、動物の侵害性の熱的刺激または触覚異痛症に対する反応を評価することもできる。神経障害性疼痛のためのC h u n gモデルは、S.H.Kim、「An Experimental Model for Peripheral Neuropathy Produced by Segmental Spinal Nerve Ligation in the Rat」、Pain 50(3): 355-363(1992年)に記載されている。

30

40

【0516】

機械的痛覚過敏の評価としての機械的刺激に対する反応：

足圧力アッセイを使用して、機械的痛覚過敏を評価することができる。このアッセイでは、C.Stein、「Unilateral Inflammation of the Hindpaw in Rats as a Model of Prolonged Noxious Stimulation: Alterations in Behavior and Nociceptive Thresholds」、

50

Pharmacol.Biochem.and Behavior 31:451-455(1988年)に記載の通り、アナルゲシメーター（モデル7200、イタリアのUgo Basileから市販）を用いて、侵害性の機械的刺激に対する後足引っ込み閾値（PWT）を測定する。ラットを穏やかに拘束し、その後足を小さな丸いプラットフォーム上に置き、段階的な方式で後足の背側の表面に点状の圧力を加える。後足にかかる最大重量を250gに設定し、足の完全な引っ込みとしてエンドポイントを取る。各時間点で、各ラットに対して一度ずつPWTを測定し、影響のあった（同側、つまり傷と同じ側）後足のみを試験するか、または同側と反対側（非傷害の、つまり傷の反対側）の両方の後足を試験する。

【0517】

温熱性痛覚過敏の評価としての熱的刺激に対する反応：足底試験を使用して、温熱性痛覚過敏を評価することができる。この試験に対して、後足の足底表面に加えた侵害性の熱の刺激に対する後足引っ込み反応潜時を、K. Hargreaves et al., "A New and Sensitive Method for Measuring Thermal Nociception in Cutaneous Hyperalgesia," Pain 32(1):77-88 (1988)に記載されている技法に従い、足底の試験装置（Ugo Basile of Italyから市販）を使用して測定する。最大曝露時間を32秒に設定することによって、組織の損傷を回避し、あらゆる意図された、熱源からの足の引っ込みをエンドポイントとして取る。各時間点で、3つの反応潜時を測定し、平均する。影響のあった（同側の）足のみを試験するか、または同側と反対側の（非傷害の）の両方の足を試験する。

【0518】

触覚異痛症の評価：触覚異痛症を評価するため、ワイヤーメッシュフロアの透明なプレキシグラス隔室にラットを配置し、少なくとも15分間の慣らしをした。慣らした後、各ラットの影響のあった（同側の）足の足底表面に向けて、一連のvon Freyモノフィラメントを差し出す。この一連のvon Freyモノフィラメントは、直径が増加する6つのモノフィラメントからなり、一番小さい直径の繊維を最初に差し出す。各フィラメントを用いて、5回の試験を行うが、各試験は、約2分間離す。各差し出しは、4～8秒の間または侵害受容の引っ込み挙動が観察されるまで続ける。戻込みする、足を引っ込める、または足をなめることは、侵害受容の挙動反応と考えられる。

【0519】

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

【0520】

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

【0521】

医薬組成物

本発明の化合物は、その活性により、ヒトのおよび獣医薬において好都合に有用である。上述のように、本発明の化合物は、それを必要とする患者において、ある状態を治療または予防するために有用である。本発明の化合物は、オピオイド受容体の調節を必要とす

る任意の患者に投与することができる。「患者」という用語は、本明細書で使用する場合、本発明の化合物の有利な作用を経験し得る任意の動物を指す。一番のこのような動物は、哺乳動物、例えば、ヒトおよび伴侶動物であるが、ただし、本発明は、これらに限定されることを意図していない。

#### 【0522】

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

10

#### 【0523】

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

20

#### 【0524】

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

30

40

#### 【0525】

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

#### 【0526】

本発明の経口投与された化合物は、1種または複数の追加の薬剤、例えば、甘味剤、例

50



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

10

20

30

40

50

#### 【0527】

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

#### 【0528】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、静脈内投与のための医薬組成物に配合される。通常は、このような組成物は、無菌、等圧の水性緩衝液を含む。必要な場合、この組成物は、可溶化剤も含むことができる。静脈内投与用の本発明の化合物は、ベンゾカインまたはプリロカインなどの局所麻酔薬を場合によって含むことによって、注射部位の疼痛を和らげることができる。一般的に、これら成分は、例えば、活性薬剤の含量を示したアンプルまたはサシェなどの密閉した容器内の凍結乾燥した乾燥粉末または水を含まない濃縮物として、単位剤形内に別々または一緒に混合して供給される。本発明の化合物を点滴で投与する場合、これは、例えば、無菌の医薬品グレードの水または生理食塩水を含有する点滴ビンを用いて投薬することができる。本発明の化合物を注射で投与する場合、投与前に成分が混合できるように、注射用滅菌水または生理食塩水のアンプルを提供することができる。

#### 【0529】

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

#### 【0530】

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

#### 【0531】

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

#### 【0532】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、即放性の形態で送達することができる。他の実施形態では、本発明の化合物は、徐放性のシステムまたは持続放出性のシステムで

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

#### 【0533】

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

#### 【0534】

本発明による使用のための徐放性または持続放出性の手段は、当分野で知られているものから選択し得る。例として、それぞれが本明細書に参照により組み込まれている、米国特許第3,845,770号、第3,916,899号、第3,536,809号、第3,598,123号、第4,008,719号、第5,674,533号、第5,059,595号、第5,591,767号、第5,120,548号、第5,073,543号、第5,639,476号、第5,354,556号および第5,733,566号に記載のものが挙げられるがこれらに限らない。このような剤形を使用することによって、異なる割合で所望の放出プロファイルを得るために、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、ゲル、浸透性膜、浸透圧系、多層コーティング、微小粒子、多重顆粒剤、リポソーム、マイクロスフェアまたはこれらの組合せを使用して、徐放性または持続放出性の、1種または複数の有効成分を提供することができる。当分野で知られている、適切な徐放性または持続放出性の製剤は、本明細書中に記載されているものを含めて、本開示を考慮して、本発明の有効成分と共に使用するために容易に選択することができる。Medical Applications of Controlled Release, Vol.2, Applications and Evaluation, R.S.LangerおよびD.L.Wise編、CRC Press(1984年)のGoodson、「Dental Applications」(pp.115-138)も参照されたい。Langer、Science 249:1527-1533(1990年)による概説で考察されている他の徐放性または持続放出性のシステムを、本発明による使用のために選択することができる。一実施形態では、ポンプを使用することができる(Langer、Science 249:1527-1533(1990年)、Sefton、CRC Crit.Ref.Biomed.Eng.14:201(1987年)、Buchwaldら、Surgery 88:507(1980年)およびSaudekら、N.Engl.J.Med.321:574(1989年))。別の実施形態では、ポリマー性物質を使用することができる(Medical Applications of Controlled Release(Langer and Wise編、1974年)、Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance(SmolénおよびBall編、1984年)、RangerおよびPeppas、J.Macromol.Sci.Rev.Macromol.Chem.23:61(1983年)、Levyら、Science 228:190(1985年)、Duringら、Ann.Neurol.25:351(1989年)およびHowardら、J.Neurosurg.71:105(1989年))。さらに別の実施形態において、徐放性または持続放出性のシステムは、本発明の化合物の標的、例えば、脊柱、脳または消化管の近くに配置することもでき、したがって全身投与量のほんの一部しか必要としない。

#### 【0535】

錠剤または丸剤の形態の場合、本発明の医薬組成物を、消化管での分解および吸収を遅らせるようにコーティングを行うことによって、長時間に亘る持続作用を提供することが

10

20

30

40

50

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

10

**【0536】**

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

**【0537】**

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

20

**【0538】**

適切な有効投与量は、一日につき患者の体重1kgあたり約0.01mgから約3000mgの範囲とすることができるが、これらは通常、一日につき患者の体重1kgあたり約0.01mgから約2500mg、または一日につき患者の体重1kgあたり約0.01mgから約1000mgである。一実施形態では、有効投与量は、一日につき患者の体重1kgあたり約100mg以下である。別の実施形態では、有効投与量は、一日につき患者の体重1kgあたり約0.01mgから約100mgの本発明の化合物の範囲であり、別の実施形態では、一日につき患者の体重1kgあたり約0.02mgから約50mgであり、別の実施形態では、一日につき患者の体重1kgあたり約0.025mgから約20mgである。

30

**【0539】**

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

40

**【0540】**

$\mu$ -オピオイド受容体を発現することが可能な細胞を、本発明の化合物とインビトロで接触させる場合、細胞内の $\mu$ -オピオイド受容体機能を阻害または活性化するために有効な量は通常、薬学的に許容される担体または添加剤中の本発明の化合物の溶液剤または懸濁剤、約 $10^{-12}$ モル/Lから約 $10^{-4}$ モル/L、または約 $10^{-12}$ モル/Lから約 $10^{-5}$ モル/L、または約 $10^{-12}$ モル/Lから約 $10^{-6}$ モル/L、または約 $10^{-12}$ モル/Lから約 $10^{-9}$ モル/Lの範囲とすることができる。一実施形態では、本発明の化合物を含む溶液剤または懸濁剤の容量は、約0.01 $\mu$ Lから約1mLとする

50

ことができる。別の実施形態では、溶液剤または懸濁剤の容量は、約200 $\mu$ Lとすることができる。

【0541】

- オピオイド受容体を発現することが可能な細胞を、本発明の化合物とインビトロで接触させる場合、細胞内の - オピオイド受容体機能を阻害または活性化するために有効な量は通常、薬学的に許容される担体または添加剤中の本発明の化合物の溶液剤または懸濁剤、約 $10^{-12}$ モル/Lから約 $10^{-4}$ モル/L、または約 $10^{-12}$ モル/Lから約 $10^{-5}$ モル/L、または約 $10^{-12}$ モル/Lから約 $10^{-6}$ モル/L、または約 $10^{-12}$ モル/Lから約 $10^{-9}$ モル/Lの範囲とすることができる。一実施形態では、本発明の化合物を含む溶液剤または懸濁剤の容量は、約0.01 $\mu$ Lから約1mLとすることができる。別の実施形態では、溶液剤または懸濁剤の容量は、約200 $\mu$ Lとすることができる。

10

【0542】

- オピオイド受容体を発現することが可能な細胞を、本発明の化合物とインビトロで接触させる場合、細胞内の - オピオイド受容体機能を阻害または活性化するために有効な量は通常、薬学的に許容される担体または添加剤中の本発明の化合物の溶液剤または懸濁剤、約 $10^{-12}$ モル/Lから約 $10^{-4}$ モル/L、または約 $10^{-12}$ モル/Lから約 $10^{-5}$ モル/L、または約 $10^{-12}$ モル/Lから約 $10^{-6}$ モル/L、または約 $10^{-12}$ モル/Lから約 $10^{-9}$ モル/Lの範囲とすることができる。一実施形態では、本発明の化合物を含む溶液剤または懸濁剤の容量は、約0.01 $\mu$ Lから約1mLとすることができる。別の実施形態では、溶液剤または懸濁剤の容量は、約200 $\mu$ Lとすることができる。

20

【0543】

ORL-1受容体を発現することが可能な細胞を、本発明の化合物とインビトロで接触させる場合、細胞内のORL-1受容体機能を阻害または活性化するために有効な量は通常、薬学的に許容される担体または添加剤中の化合物の溶液剤または懸濁剤、約 $10^{-12}$ モル/Lから約 $10^{-4}$ モル/L、または約 $10^{-12}$ モル/Lから約 $10^{-5}$ モル/L、または約 $10^{-12}$ モル/Lから約 $10^{-6}$ モル/L、または約 $10^{-12}$ モル/Lから約 $10^{-9}$ モル/Lの範囲とすることができる。一実施形態では、本発明の化合物を含む溶液剤または懸濁剤の容量は、約0.01 $\mu$ Lから約1mLとすることができる。別の実施形態では、溶液剤または懸濁剤の容量は、約200 $\mu$ Lとすることができる。

30

【0544】

本発明の化合物は、ヒトで使用する前に、所望の治療または予防のための活性について、インビトロまたはインビボでアッセイすることができる。動物モデル系を使用することによって、安全性および効力を実証することができる。本発明の特定の化合物は、約0.5mg/kgから約20mg/kgの範囲の、炎症性疼痛の治療のためのED<sub>50</sub>を有することが予期される。本発明の特定の化合物は、呼吸抑制を誘発しない用量で、有意な鎮痛性および/または抗痛覚過敏を生じることが予期される。対照的に、モルヒネなどの従来のオピオイドの有効量を与えたラットからの血液試料では、酸素圧、酸素飽和およびpHが有意に減少する一方、二酸化炭素が有意に増加する。

40

【0545】

本発明によると、それを必要とする患者において状態を治療または予防するための方法は、本発明の化合物(すなわち、第1の治療薬)に加えて第2の治療薬の有効量を患者に同時投与することをさらに含む。第2の治療薬の有効量は、既知であり得るか、または本開示および出版されている臨床研究を考慮して開業医により決定され得る。本発明の一実施形態において、状態(例えば、疼痛)の治療のために第2治療薬が患者に投与される場合、本発明の化合物(すなわち、第1治療薬)の最小有効量は、第2の治療薬が投与されない状況での最小有効量よりも少ないことになる。この実施形態では、本発明の化合物および第2の治療薬は、追加的または相乗的に作用することによって、状態を治療または予防することができる。あるいは、第2の治療薬を使用することによって、第1の治療薬の

50

投与の対象の状態とは異なる障害を治療または予防することができ、この障害は、本明細書中の上記に定義された状態であってもなくてもよい。一実施形態では、本発明の化合物は、本発明の化合物の有効量と、第2の治療薬の有効量とを含む単一組成物として、第2の治療薬と共に同時に投与される。あるいは、本発明の化合物の有効量を含む組成物および第2の治療薬の有効量を含む第2の組成物が同時に投与される。別の実施形態では、本発明の化合物の有効量は、第2の治療薬の有効量の投与の前または後に投与される。この実施形態では、第2の治療薬がその治療効果を発揮している間に、本発明の化合物が投与され、または本発明の化合物が、状態を治療または予防するためにその治療効果を発揮している間に、第2の治療薬が投与される。

【0546】

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

【0547】

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

【0548】

本発明はまた、本発明の化合物の有効量を含む滅菌容器と、療法的使用のための使用説明書とを含むキットにも関する。

【0549】

以下の実施例は例示的であり、本発明の化合物、組成物および方法を限定するものではない。臨床療法において通常、遭遇し、本開示を考慮して当業者には明らかである様々な条件およびパラメータの適切な修正および適合は、本発明の趣旨および範囲内である。

(実施例)

【実施例1】

【0550】

エチル2-(4bR, 7R, 8aS, 9R)-11-(シクロプロピルメチル)-8a-ヒドロキシ-3-メトキシ-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-7-イル)アセテート(化合物1)の合成

【0551】

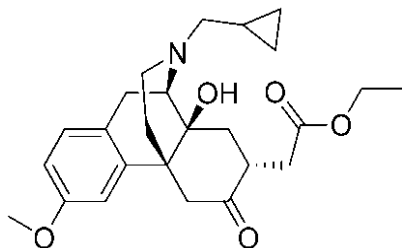
10

20

30

40

## 【化 8 3】



## 【0552】

10

ステップA：(4R, 4aS, 7aR, 12bS) - 3 - アリル - 4a - ヒドロキシ - 9 - メトキシ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1H - 4, 12 - メタノベンゾフロ[3, 2-e]イソキノリン - 7 (7aH) - オン (化合物2)：

ナロキソン (50 g、125 mmol) の DMF (50 mL) 中溶液に、 $K_2CO_3$  (51.8 g、375 mmol) を加えた。生成した懸濁液を周囲温度で 30 min 攪拌し、この時点で、滴下ロートを介して、DMF (7 mL) 中ヨウ化メチル (7.82 mL、125 mmol) を滴加した。懸濁液を周囲温度で一晩維持した。反応混合物を  $H_2O$  (1 L) に加え、白色の沈殿物が形成された。混合物を 1 h 攪拌し、次いで濾過することによって、白色の固体を得た。固体を  $CH_2Cl_2$  (700 mL) 中に溶解し、1 N NaOH (400 mL) で洗浄した。層を分離し、有機層を濃縮することによって、湿った固体を得た。水を加え、その後固体を濾過し、一晩真空オープン内で乾燥させることによって、白色の固体として 28.1 g (66%) の化合物2を得た。LC/MS、 $m/z = 342.2 [M+H]^+$  (計算値：342.40)。

20

## 【0553】

ステップB：(4R, 4aS, 7aR, 12bS) - 4a - ヒドロキシ - 9 - メトキシ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1H - 4, 12 - メタノベンゾフロ[3, 2-e]イソキノリン - 7 (7aH) - オン (化合物3)：

アリルアミン (36 g、105 mmol) および 1, 3 - ジメチルバルビツル酸 (49.4 g、316 mmol) を、ステップAからの化合物2を含有するフラスコに加え、次いで  $CH_2Cl_2$  (180 mL) 中に溶解した。窒素を混合物に 10 min バブリングした。Pd( $PPh_3$ )<sub>4</sub> (3.66 g、3.16 mmol) を加え、黄色の反応混合物を、 $N_2$  下、40 °C で 2 h 加熱した。LC-MSは、反応が完了したことを明らかにした。反応混合物を分液ロートに移し、1 N HCl (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた水層を  $CH_2Cl_2$  (2 × 200 mL) で逆抽出した。2.5 N NaOHで水層を pH = 10 に塩基性化した。塩基性化した水層を  $CH_2Cl_2$  / MeOH (9 : 1) (3 × 300 mL) で抽出した。合わせた有機物を  $MgSO_4$  で脱水し、濾過し、濃縮することによって、12 g の白色の固体を生成した。水層の pH をチェックし、中性であることが判明した。次いで、2.5 N NaOHで水層を pH 10 に塩基性化した。塩基性化した水層を  $CH_2Cl_2$  / MeOH (9 : 1) (3 × 300 mL) で再度抽出した。合わせた有機物を  $MgSO_4$  で脱水し、濾過し、濃縮することによって、白色の固体として、17 g の化合物3を生成した。LC/MS、 $m/z = 302.2 [M+H]^+$  (計算値：302.34)。

30

40

## 【0554】

ステップC：(4R, 4aS, 7aR, 12bS) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 4a - ヒドロキシ - 9 - メトキシ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1H - 4, 12 - メタノベンゾフロ[3, 2-e]イソキノリン - 7 (7aH) - オン (化合物4)：

化合物3 (9.5 g、31.5 mmol) の  $CH_3CN$  (80 mL) 中懸濁液に、 $K_2CO_3$  (10.9 g、79.0 mmol) を少しずつ加え、続いて、シリンジを介してシクロプロピルメチルブロミド (3.97 mL、41.0 mmol) を滴加した。懸濁液を

50

18 h 加熱還流した。LC-MSは、所望の生成物 ( $T_r = 0.830 \text{ min}$ 、 $M+H = 356$ ) に対応するシングルピークを示した。混合物を周囲温度に冷却し、固体を濾別し、 $\text{CH}_3\text{CN}$ で洗浄した。濾液を濃縮し、明るい黄色の残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ および $\text{H}_2\text{O}$ で希釈した。層を分離し、水層を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ でさらに抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で脱水し、濾過し、濃縮することによって、白色の発泡体として、9.76 g (87%) の化合物4を得て、これが一晩で淡黄色の油性の発泡体になった。LC/MS、 $m/z = 356.2 [M+H]^+$  (計算値: 356.43)。

【0555】

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

化合物4 (9.7 g、12.7 mmol) のアセトン (100 mL) 中溶液に、飽和水性塩化アンモニウム溶液 (27 mL、191 mmol) および亜鉛粉末 (7.14 g、109 mmol) を加えた。生成した混合物を60 で4.5 h 維持した。LC-MS分析は、反応が完了したことを示した。反応混合物を周囲温度に冷却し、次いでセライトを介して濾過した。フィルターケーキをアセトンですすぎ、濾液を濃縮した。粗生成物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 mL) および $\text{NH}_4\text{OH}$ 濃縮溶液 (150 mL) で希釈した。層を分離し、水層を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ でさらに抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、濾過し、濃縮した。SiO<sub>2</sub>上のフラッシュクロマトグラフィー (ISCO Ready Sep Rf 220 g、0~50% アセトン/ヘキサン) で精製することによって、白色の発泡体として、6.9 g (71%) の化合物5を得た。LC/MS、 $m/z = 358.2 [M+H]^+$  (計算値: 358.44)。

【0556】

ステップE: (4bR, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 8a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 4 - イルトリフルオロメタンスルホネート (化合物6):

化合物5 (20.0 g、56.0 mmol) のTHF (370 mL) 中溶液に、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (23.7 g、72.7 mmol) を加え、続いて $\text{PhNTf}_2$  (24.0 g、67.1 mmol) を加えた。生成した黄色 - オレンジ色の混合物を70で一晩維持した。LC-MS分析は反応が完了したことを示した。混合物を濃縮し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ および $\text{H}_2\text{O}$ で希釈した。層を分離した。水層を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ でさらに抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、濾過し、濃縮することによって、オフホワイト色/ベージュ色の固体として、24.9 g (91%) の化合物6を得た。LC/MS、 $m/z = 490.2 [M+H]^+$  (計算値: 490.51)。

【0557】

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

化合物6 (15.0 g、30.6 mmol) のTHF (306 mL) 中溶液に、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.688 g、3.06 mmol) およびdppp (1.26 g、3.06 mmol) を加えた。 $\text{Et}_3\text{SiH}$  (12.2 mL、77.0 mmol) をTHF (30 mL) 中に溶解し、滴下漏斗を介してゆっくりと滴加した。オレンジ色の溶液を周囲温度で一晩維持した。次いで、生成した暗赤色/茶色の反応混合物を $\text{Et}_2\text{O}$  (300 mL) で希釈し、1N  $\text{HCl}$  (150 mL) で3回抽出した。合わせた水層を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 150 mL) で洗浄した。LC-MSは、生成物が酸性の水層 ( $\text{pH} = 1$ ) 内にあることを示した。水層を濃 $\text{NH}_4\text{OH}$ で塩基性化した。白色の、乳状の水層を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 200 mL) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ISCO Ready Sep Rf、220 g、0~40% アセトン/ヘキサン) で精製することによって、白色の固

10

20

30

40

50

体として、7.4 g (71%) の化合物 7 を得た。LC/MS、 $m/z = 342.2 [M + H]^+$  (計算値: 342.44)。

【0558】

ステップ G: エチル 2 - ( (4bR, 7R, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 8a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ) フェナントレン - 7 - イル) アセテート (化合物 1) :

ヘキサメチルジシラザンナトリウム (17.6 mL、17.6 mmol) の無水 THF (34 mL) 中 - 78 溶液に、シリンジを介して、化合物 7 (1.5 g、4.39 mmol) の THF (10 mL) 中溶液を滴加した。薄黄色の溶液を -10 で 20 min 維持した。溶液を -78 に冷却し、この時点で、ヨード酢酸エチル (2.1 mL、17.6 mmol - 塩基性アルミナを通過) を滴加した (純正)。生成した黄色の反応混合物を周囲温度まで一晩ゆっくりと温めた。LC-MS 分析は、反応が完了したことを示した。飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> で反応をクエンチし、EtOAc で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc (3x) でさらに抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ISCO Ready Sep Rf 80 g、0~50% EtOAc/ヘキサン) で精製することによって、淡黄色の油として 0.800 g (43%) の化合物 1 を得た。化合物 1 を質量分離逆相分取 HPLC (20~90% AcCN/H<sub>2</sub>O、0.1% TFA) でさらに精製することによって、(炭酸アンモニウム樹脂で中和し、凍結乾燥した後) 15 mg の淡黄色の固体を得た。<sup>1</sup>H NMR: <sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.04 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.10-3.95 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.41-3.31 (m, 1H), 3.20-3.00 (m, 2H), 2.90-2.55 (m, 3H), 2.55-2.30 (m, 3H), 2.30-2.05 (m, 2H), 2.00 (dd, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.68 (ほぼ t, 1H), 1.17 (t, 3H), 1.00-0.85 (m, 1H), 0.65-0.45 (m, 2H), 0.25-0.10 (m, 2H)。LC/MS、 $m/z = 428.1 [M + H]^+$  (計算値: 428.53)。

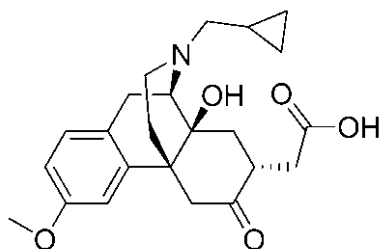
【実施例 2】

【0559】

2 - ( (4bR, 7R, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 8a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ) フェナントレン - 7 - イル) 酢酸 (化合物 8) の合成

【0560】

【化 8 4】



【0561】

実施例 1 からの化合物 1 (0.127 g、0.297 mmol) の MeOH (3.7 mL) 中溶液に、シリンジを介して、2.5 N NaOH (1.78 mL) を滴加した。生成した黄色の溶液を周囲温度で 18 h 維持した。LC-MS 分析は、反応が完了したことを示した。揮発物を濃縮し、粗残渣を逆相質量分離分取 HPLC (0~60% AcCN/H<sub>2</sub>O、0.1% TFA) で精製した。画分を合わせ、凍結乾燥させることによって、白色の、飛散性固体 (TFA 塩) として、81 mg (68%) の化合物 8 を得た。<sup>1</sup>H NMR:

<sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.06 (d, 1H), 6.79 (brs, 1H), 6.75 (dd, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.31-3.22 (3H), 3.10 (d, 1H), 3.00-2.82 (m, 3H), 2.62-2.45 (m, 2H), 2.42 (dd, 1H), 2.03 (dd, 1H), 1.88 (dd, 1H), 1.64 (ほぼ t, 1H), 1.33 (d, 1H)



, 1.10-0.95 (m, 1H), 0.80-0.60 (m, 2H), 0.50-0.35 (m, 2H). LC / MS、 $m/z = 400.2 [M+H]^+$  (計算値: 400.48)。

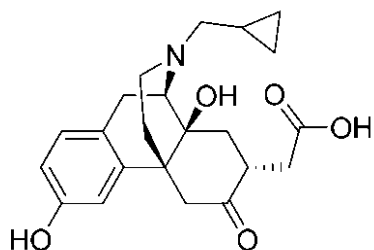
【実施例 3】

【0562】

2 - ( (4bR, 7R, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ) フェナントレン - 7 - イル) 酢酸 (化合物 9) の合成

【0563】

【化 85】



10

【0564】

実施例 2 からの化合物 8 (0.055 g、0.138 mmol) の  $CH_2Cl_2$  中 - 10 溶液に、シリンジを介して、 $BBr_3$  の  $CH_2Cl_2$  (0.690 mL、0.688 mmol) 中 1.0 M 溶液を滴加した。生成した黄色の懸濁液を - 10 で 2 h 維持した。LC - MS は、反応がほとんど完了したことを示した。MeOH (5 mL) で反応をクエンチし、周囲温度で一晩置いた。周囲温度で一晩置いた後の混合物の LC - MS 分析は、ここで、メチルエステルの形成を示した。溶液を濃縮し、次いで、MeOH (3 mL) 中に再び溶解し、2.5 N NaOH (1 mL) で処理し、3 h 撹拌した。質量分離逆相分取 HPLC (0 ~ 40% AcCN /  $H_2O$ 、0.1% TFA) で粗製の反応混合物を精製し、それに続いて凍結乾燥させることによって、飛散性、白色の固体 (TFA 塩) として、13 mg (25%) の化合物 9 を得た。 $^1H$  NMR:  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ ): 7.05 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.40-3.20 (m, 4H), 3.16 (d, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.11 (dd, 1H), 1.99 (dd, 1H), 1.76 (ほぼ t, 1H), 1.38 (d, 1H), 1.18-1.03 (m, 2H), 0.90-0.70 (m, 2H), 0.55-0.42 (m, 2H). LC / MS、 $m/z = 386.3 [M+H]^+$  (計算値: 386.45)。

20

30

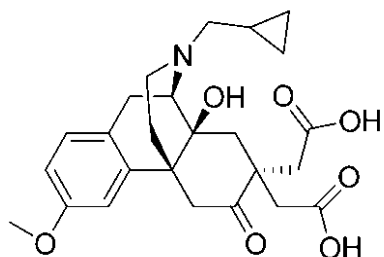
【実施例 4】

【0565】

2, 2' - ( (4bR, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 8a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ) フェナントレン - 7, 7 - ジイル) 二酢酸 (化合物 10) の合成

【0566】

【化 86】



40

【0567】

ステップ A: ジエチル 2, 2' - ( (4bR, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 8a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ) フェナントレン - 7, 7 - ジイル) 二酢酸 (化合物 10) の合成

50

ルメチル) - 8a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7, 7 - ジイル)ジアセテート(化合物11):

NaHMDS (40 mL、40 mmol)の無水THF (70 mL)中 - 78 溶液に、シリンジを介して、実施例1からの化合物7 (3.0 g、8.79 mmol)のTHF (30 mL)中溶液を滴加した。薄黄色の溶液を - 10 で15 min維持した。溶液を - 78 に冷却し、この時点でヨード酢酸エチル (4.67 mL、40 mmol - 塩基性アルミナを通過)を滴加した(純正)。生成した黄色の反応混合物を周囲温度まで一晩ゆっくりと温めた。飽和水性NaHCO<sub>3</sub>で反応をクエンチし、EtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAc (3x)でさらに抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ISCO Ready Sep Rf 80 g、0~50% EtOAc / ヘキサン)で精製することによって、淡黄色の油として、0.290 gの化合物11を得た。LC / MS、m / z = 514.3 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 514.45)。

#### 【0568】

ステップB: 2, 2' - ((4bR, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 8a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7, 7 - ジイル)二酢酸(化合物10):

ステップAからの化合物11 (0.250 g、0.487 mmol)のMeOH (8 mL)中溶液に、シリンジを介して、2.5N NaOH (1.0 mL)を滴加した。反応物を周囲温度で7 h維持した。LC - MS分析は、反応が完了したことを示した。逆相分取HPLC (0~60% AcCN / H<sub>2</sub>O、0.1% TFA)で粗製の反応混合物を精製し、それに続いて凍結乾燥させることによって、飛散性、白色の固体(TFA塩)として、116 mg (52%)の化合物10を得た。<sup>1</sup>H NMR: <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O): 7.15 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 3.35-3.22 (m, 3H), 3.20-3.08 (m, 2H), 3.08-2.90 (m, 3H), 2.75-2.55 (m, 2H), 2.50 (ddd, 1H), 2.41 (d, 1H), 2.15 (d, 1H), 1.48 (dd, 1H), 1.1-1.0 (m, 1H), 0.85-0.65 (m, 2H), 0.48-0.35 (m, 2H). LC / MS、m / z = 458.4 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 458.52)。

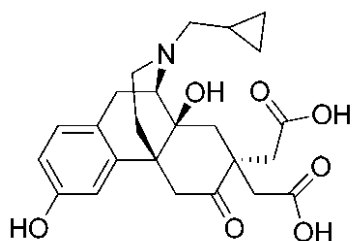
#### 【実施例5】

#### 【0569】

2, 2' - ((4bR, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7, 7 - ジイル)二酢酸(化合物12)の合成

#### 【0570】

#### 【化87】



#### 【0571】

実施例4からの化合物10 (0.050 g、0.109 mmol)の無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.78 mL)中 - 10 溶液に、シリンジを介して、BBr<sub>3</sub>のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.550 mL、0.550 mmol)中1.0 M溶液を滴加した。生成した黄色の懸濁液を - 10 で2 h維持した。LC - MSは、反応がほとんど完了したことを示した。H<sub>2</sub>O (5 mL)で反応をクエンチし、濃縮した。粗残渣をMeOH (1.3 mL)中に溶解し、シリンジを介して、2.5N NaOH (0.13 mL)を滴下して処理した。反応物

を周囲温度で一晩維持した。LC-MSは、反応が完了したことを示した。質量分離逆相分取HPLC(0~40%AcCN/H<sub>2</sub>O、0.1%TFA)で反応混合物を精製し、それに続いて凍結乾燥させることによって、飛散性、白色の固体(TFA塩)として、9mg(32%)の化合物12を得た。<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  (400 MHz, D<sub>2</sub>O): 7.05 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 4.01 (brs, 1H), 3.30-3.18 (m, 3H), 3.12-3.01 (m, 2H), 3.00-2.85 (m, 3H), 2.70-2.52 (m, 2H), 2.50-2.33 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.42 (dd, 1H), 1.10-0.95 (m, 1H), 0.80-0.60 (m, 2H), 0.45-0.30 (m, 2H). LC/MS、m/z = 444.1 [M+H]<sup>+</sup> (計算値: 444.49)。

## 【実施例6】

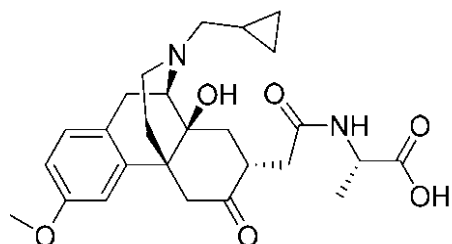
## 【0572】

10

(S)-2-(2-(4bR, 7R, 8aS, 9R)-11-(シクロプロピルメチル)-8a-ヒドロキシ-3-メトキシ-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-7-イル)アセトアミド)プロパン酸(化合物13)の合成

## 【0573】

## 【化88】



20

## 【0574】

ステップA: (S)-メチル2-(2-(4bR, 7R, 8aS, 9R)-11-(シクロプロピルメチル)-8a-ヒドロキシ-3-メトキシ-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-7-イル)アセトアミド)プロパノエート(化合物14):

30

実施例2からの化合物8(0.150g、0.375mmol)のDMF(3mL)中懸濁液に、(S)-メチル2-アミノプロパノエート塩酸塩(0.079g、0.563mmol)、HATU(0.286g、0.751mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン(0.200mL、1.13mmol)を加えた。生成した黄色の懸濁液を周囲温度で一晩維持した。LC-MS分析は、反応が完了したことを示した。粗製の反応物を、Genevac上で、50で18h濃縮した。残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOHで希釈し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(ISCO ReadySep Rf、40g、0~25%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)で精製することによって、0.166g(91%)の化合物14を得た。LC/MS、m/z = 485.4 [M+H]<sup>+</sup> (計算値: 485.58)。

## 【0575】

40

ステップB: (S)-2-(2-(4bR, 7R, 8aS, 9R)-11-(シクロプロピルメチル)-8a-ヒドロキシ-3-メトキシ-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-7-イル)アセトアミド)プロパン酸(化合物13):

化合物14(0.166g、0.343mmol)のMeOH(3.5mL)中溶液に、シリンジを介して、2.5N NaOH(0.69mL)を滴加した。反応物を周囲温度で24h維持した。LC-MS分析は、反応が完了したことを示した。逆相分取HPLC(0~60%、AcCN/H<sub>2</sub>O、0.1%TFA)で精製し、それに続いて凍結乾燥させることによって、飛散性、白色の固体(TFA塩)として、46mg(28%)の化合物13を得た。<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.15 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.83

50

(dd, 1H), 4.32 (q, 1 H), 4.01 (d, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.40-3.22 (m, 4H), 3.20 (d, 1H), 3.06 (dd, 1H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.72 -2.50 (m, 3H), 2.13 (dd, 1H), 1.87 (dd, 1H), 1.69 (ほぼt, 1H), 1.42 (d, 1H), 1.35 (d, 3H), 1.18-1.05 (m, 1H), 0.90-0.80 (m, 1H), 0.80-0.70 (m, 1H), 0.58-0.45 (m, 2H). LC / MS、m / z = 471 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 471 . 56 )。

【実施例7】

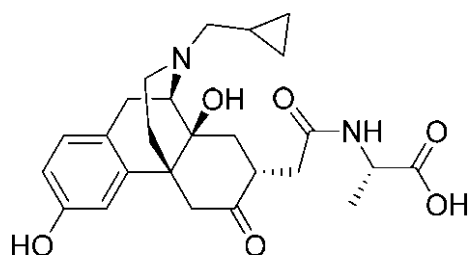
【0576】

(S) - 2 - ( 2 - ( ( 4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R ) - 11 - ( シクロプロピルメチル ) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 7 - イル ) アセトアミド ) プロパン酸 ( 化合物 15 ) の合成

10

【0577】

【化89】



20

【0578】

実施例6からの化合物13 ( 0 . 030 g、0 . 064 mmol ) の無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 2 mL ) 中0 溶液に、シリンジを介して、BBr<sub>3</sub>のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 0 . 320 mL、0 . 320 mmol ) 中1 . 0 M溶液を滴加した。生成した黄色の懸濁液を0 で3 h維持した。LC - MSは、反応がほとんど完了したことを示した。反応をMeOH ( 5 mL ) でクエンチし、周囲温度で1 h攪拌した。LC - MSは、フェノール酸および対応するメチルエステルの混合物を示した。溶液を濃縮した。

【0579】

粗残渣をMeOH ( 3 mL ) 中に再び溶解し、2 . 5 N NaOH ( 1 mL ) で処理した。反応物を周囲温度で一晩維持した。LC - MS分析は、主要な生成物としてフェノール酸を生成して反応が完了したことを示した。質量分離逆相分取HPLC ( 0 ~ 40 % AcCN / H<sub>2</sub>O、0 . 1 % TFA ) で精製し、それに続いて凍結乾燥させることによって、飛散性、白色の固体 ( TFA塩 ) として、12 mg ( 41 % ) の化合物15を得た。<sup>1</sup>H NMR: <sub>H</sub> ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.05 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 4.32 (q, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.38-3.32 (m, 2H), 3.28-3.13 (m, 3H), 3.05 (dd, 1H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.68 (ddd, 1H), 2.60-2.48 (m, 2H), 2.12 (dd, 1H), 1.88 (dd, 1H), 1.72 (ほぼt, 1H), 1.45-1.30 (m, 4H), 1.18-1.05 (m, 1H), 0.88-0.80 (m, 1H), 0.80-0.70 (m, 1H), 0.55-0.45 (m, 2H). LC / MS、m / z = 457 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 457 . 56 )。

30

40

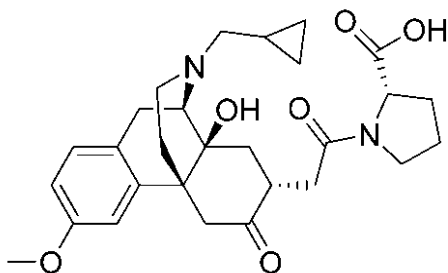
【実施例8】

【0580】

(S) - 1 - ( 2 - ( ( 4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R ) - 11 - ( シクロプロピルメチル ) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 7 - イル ) アセチル ) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ( 化合物 16 ) の合成

【0581】

## 【化90】



## 【0582】

10

初期のアミドカップリングステップにおいて(S)-メチルピロリジン-2-カルボキシレート塩酸塩を利用して、実施例6に記載されている方式と同様の方式で、化合物8から化合物16を調製した。逆相分取HPLC(0~60%AcCN/H<sub>2</sub>O、0.1%TFA)で精製し、それに続いて凍結乾燥させた後、飛散性、白色の固体(TFA塩)として46mg(28%)を得ることで、化合物16を得た。<sup>1</sup>H NMR: <sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.15 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 4.38 (dd, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.63-3.40 (m, 3H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.28-3.15 (m, 2H), 3.10-3.02 (m, 1H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.75-2.50 (m, 3H), 2.30-2.17 (m, 1H), 2.13 (dd, 1H), 2.05-1.90 (m, 4H), 1.71 (ほぼt, 1H), 1.42 (d, 1H), 1.18-1.05 (m, 1H), 0.88-0.80 (m, 1H), 0.80-0.70 (m, 1H), 0.55-0.45 (m, 2H). LC/MS、m/z = 497.3 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 497.60)。

20

## 【実施例9】

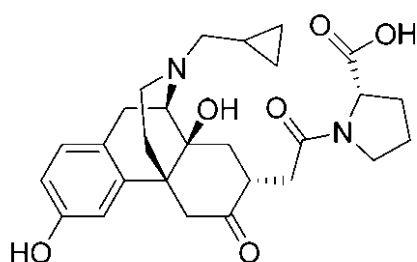
## 【0583】

(S)-1-(2-(4bR, 7R, 8aS, 9R)-11-(シクロプロピルメチル)-3, 8a-ジヒドロキシ-6-オキソ-6, 7, 8, 8a, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-9, 4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-7-イル)アセチル)ピロリジン-2-カルボン酸(化合物17)の合成

## 【0584】

## 【化91】

30



## 【0585】

実施例8からの化合物16(0.040g、0.081mmol)の無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3mL)中0 溶液に、シリンジを介して、BBr<sub>3</sub>のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.400mL、0.400mmol)中1.0M溶液を滴加した。生成した黄色の懸濁液を0 で2h維持した。LC-MSは、反応がほとんど完了したことを示した。MeOH(5mL)で反応をクエンチし、周囲温度で1h攪拌した。溶液を濃縮し、次いで、MeOH(3mL)中に再び溶解し、2.5N NaOH(1mL)で処理した。反応物を周囲温度で一晩維持した。LC-MS分析は、主要な生成物としてフェノール酸を生成して反応が完了したことを示した。質量分離逆相分取HPLC(0~60%AcCN/H<sub>2</sub>O、0.1%TFA)で精製し、それに続いて凍結乾燥させることによって、飛散性、白色の固体(TFA塩)として、17mg(44%)の化合物17を得た。<sup>1</sup>H NMR: <sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.05 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 4.39 (dd, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.63-3.40 (m, 3H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.27-3.12 (m, 3H), 3.04 (dd, 1H), 3.08-2.85 (

40

50

m, 2H), 2.75-2.62 (m, 2H), 2.62-2.50 (m, 1H), 2.30-2.17 (m, 1H), 2.12 (dd, 1H), 2.03-1.90 (m, 4H), 1.74 (ほぼt, 1H), 1.38 (d, 1H), 1.17-1.05 (m, 1H), 0.88-0.80 (m, 1H), 0.80-0.70 (m, 1H), 0.58-0.45 (m, 2H). LC/MS、 $m/z = 483.3 [M + H]^+$  (計算値: 483.57)。

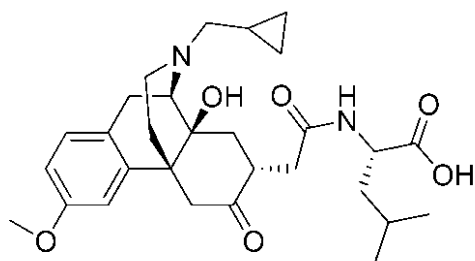
【実施例10】

【0586】

(S)-2-(2-(4bR, 7R, 8aS, 9R)-11-(シクロプロピルメチル)-8a-ヒドロキシ-3-メトキシ-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-7-イル)アセトアミド)-4-メチルペンタン酸(化合物18)の合成

【0587】

【化92】



【0588】

初期のアミドカップリングステップにおいて(S)-メチル2-アミノ-4-メチルペンタノエート塩酸塩を利用して、実施例6に記載されている方式と同様の方式で、化合物8から化合物18を調製した。逆相分取HPLC(0~60%AcCN/H<sub>2</sub>O、0.1%TFA)で精製し、それに続いて凍結乾燥した後に、飛散性、白色の固体として89mg(46%)を得ることによって、化合物18を得た。<sup>1</sup>H NMR: <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.18 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 4.42-4.30 (m, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.42-3.32 (m, 3H), 3.27-3.15 (m, 2H), 3.05 (dd, 1H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.72-2.47 (m, 3H), 2.12 (dd, 1H), 1.88 (dd, 1H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.63-1.50 (m, 2H), 1.42 (d, 1H), 1.18-1.05 (m, 1H), 0.94 (d, 3H), 0.90 (d, 3H), 0.87-0.80 (m, 1H), 0.80-0.70 (m, 1H), 0.67-0.45 (m, 2H). LC/MS、 $m/z = 513.3 [M + H]^+$  (計算値: 513.64)。

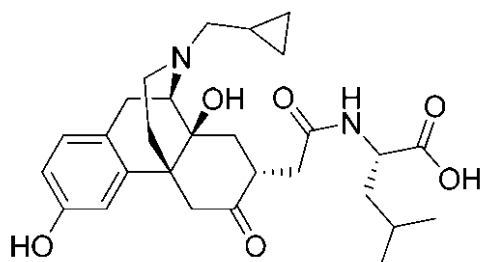
【実施例11】

【0589】

(S)-2-(2-(4bR, 7R, 8aS, 9R)-11-(シクロプロピルメチル)-3,8a-ジヒドロキシ-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-7-イル)アセトアミド)-4-メチルペンタン酸(化合物19)の合成

【0590】

【化93】



【0591】

実施例10からの化合物18(0.074g、0.144mmol)の無水CH<sub>2</sub>Cl

10

20

30

40

50

2 (4 mL) 中 0 溶液に、シリンジを介して、 $BBr_3$  の  $CH_2Cl_2$  (0.722 mL、0.722 mmol) 中 1.0 M 溶液を滴加した。生成した黄色の懸濁液を 0 で 1.25 h 維持した。LC-MS は、反応がほとんど完了したことを示した。MeOH (5 mL) で反応をクエンチし、周囲温度で 1 h 維持した。次いで、溶液を濃縮し、MeOH (3 mL) 中に再び溶解し、2.5 N NaOH (1 mL) で処理した。反応物を周囲温度で一晩維持した。LC-MS 分析は、主要な生成物としてフェノール酸を生成して反応が完了したことを示した。質量分離逆相分取 HPLC (0~60% AcCN/ $H_2O$ 、0.1% TFA) で精製し、それに続いて凍結乾燥させることによって、飛散性、白色の固体 (TFA 塩) として 42 mg (58%) の化合物 19 を得た。 $^1H$  NMR:  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ ): 8.19 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 4.43-4.30 (m, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.25-3.12 (m, 2H), 3.05 (dd, 1H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.68 (ddd, 1H), 2.60-2.48 (m, 2H), 2.11 (dd, 1H), 1.89 (dd, 1H), 1.80-1.67 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.38 (d, 1H), 1.18-1.05 (m, 1H), 0.94 (d, 3H), 0.90 (d, 3H), 0.88-0.80 (m, 1H), 0.80-0.70 (m, 1H), 0.57-0.45 (m, 2H). LC/MS、 $m/z = 499.2 [M+H]^+$  (計算値: 499.61)。

10

## 【実施例 12】

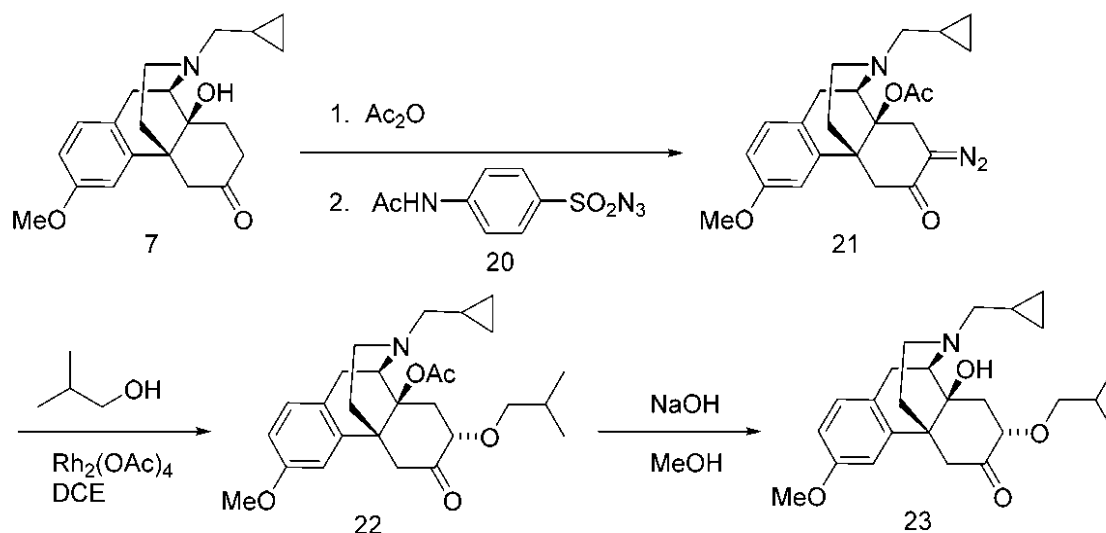
## 【0592】

(4bR, 7S, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 8a - ヒドロキシ - 7 - イソプトキシ - 3 - メトキシ - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ) フェナントレン - 6 (7H) - オン (TFA 塩) (化合物 23) の合成

20

## 【0593】

## 【化 94】



30

## 【0594】

DIPEA (13.3 mL、76 mmol) を、 $Ac_2O$  (68.4 mL、725 mmol) 中化合物 7 (27.4 g、72.5 mmol) に加え、溶液を 120 で 2 h 加熱した。反応混合物を EtOAc で希釈し、混合物を satd. aq.  $NaHCO_3$  (2x) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で脱水し、真空下で乾燥させた。ACN (300 mL) および 4 - アセトアミドベンゼンスルホニルアジド (34.8 g、145 mmol、化合物 20) を加え、続いて DBU (32.8 mL、218 mmol) を 0 で加えた。反応物を 18 h にわたり RT に温め、濃縮した。EtOAc を加え、1 M の aq. NaOH で 2 回に分けて洗浄し、 $Na_2SO_4$  で脱水し、濃縮した。生成した茶色の固体をアセトンと共に摩砕し、濾過し、濃縮することによって、黄色の固体として、17.28 g の化合物 21 を得て、これを、さらなる精製なしでそれに続くステップにおいて使用した。LC/MS、 $m/z = 410 [M+H]^+$  (計算値: 409)。

40

50

## 【0595】

化合物21(409mg、1mmol)のDCE(3mL)中溶液を、80 で、DCE(2mL)中2-メチル-1-プロパノール(0.11mL、1.2mmol)および酢酸ロジウム(II)ダイマー(8mg、0.02mmol)に滴加した。溶液を80で45min攪拌し、濃縮し、MPLC(SiO<sub>2</sub>、0~50%アセトン/ヘキサン)で精製することによって、透明な油として、380mgの化合物22を得た。LC/MS、m/z = 456 [M+H]<sup>+</sup>(計算値: 455)。

## 【0596】

化合物22(380mg、0.83mmol)のMeOH(3mL)中溶液に、2.5Mのaq. NaOH(1.2mL、3mmol)を加え、溶液を80で75min加熱した。EtOAcを加え、混合物をsatd. aq. NaHCO<sub>3</sub>で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濃縮することによって、粗生成物を生成した。逆相分取HPLC(C18、0~60%、ACN中0.1%TFA/水中0.1%TFA)で精製することによって、そのTFA塩として化合物23を得た。<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub>(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.92 (br. s., 1 H), 7.05 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.75 - 6.85 (m, 2 H), 6.53 (s, 1 H), 4.22 (dd, J=12.1, 6.8 Hz, 1 H), 3.86 (d, J=5.9 Hz, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.22 - 3.38 (m, 3 H), 3.07 - 3.16 (m, 1 H), 2.90 - 3.02 (m, 3 H), 2.89-2.76 (m, 2H), 2.18 - 2.39 (m, 3 H), 1.56 - 1.70 (m, 1 H), 1.52 (t, J=12.7 Hz, 1 H), 1.30 (d, J=12.3 Hz, 1 H), 0.93 - 1.05 (m, 1 H), 0.73 (d, J=1.5 Hz, 3 H), 0.72 (d, J=1.5 Hz, 3 H), 0.59 - 0.67 (m, 1 H), 0.50 - 0.58 (m, 1 H), 0.38 - 0.46 (m, 1 H), 0.31 - 0.38 (m, 1 H). LC/MS、m/z = 414 [M+H]<sup>+</sup>(計算値: 413)。

## 【0597】

同様の方式で、以下の化合物を調製した:

(4bR, 7S, 8aS, 9R) - 7 - (ベンジルオキシ) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 8a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6(7H) - オン(TFA塩(化合物24)): <sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub>(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.92 (br. s., 1H), 7.28-7.17 (m, 5H), 7.05 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.59 (d, J=12.1 Hz, 1H), 4.39 (dd, J=12.0, 6.9 Hz, 1H), 4.33 (d, J=12.1 Hz, 1H), 3.87 (d, J=5.9 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.33-3.23 (m, 2H), 3.11 (dd, J=20.5, 7.3 Hz, 1H), 3.03-2.88 (m, 3H), 2.86-2.77 (m, 1H), 2.40-2.20 (m, 3H), 1.59 (t, J=12.7 Hz, 1H), 1.32 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.05-0.94 (m, 1H), 0.67-0.58 (m, 1H), 0.58-0.50 (m, 1H), 0.45-0.38 (m, 1H), 0.38-0.30 (m, 1H). LC/MS、m/z = 448 [M+H]<sup>+</sup>(計算値: 447)および

(4bR, 7S, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 7, 8a - ジヒドロキシ - 3 - メトキシ - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6(7H) - オン(TFA塩)(化合物25)(化合物24の調製中に副生成物として生成): <sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub>(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.95 (br. s., 1 H), 7.18 (d, J=8.6 Hz, 0.4H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.95-6.88 (m, 1H), 6.85 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 0.6H), 6.50 (s, 0.6H), 6.33 (s, 0.4H), 4.42 (dd, J=11.9, 7.0 Hz, 0.6H), 3.93-3.85 (m, 1.6H), 3.78 (s, 1.6H), 3.73 (s, 2H), 3.41-3.26 (m, 3.6H), 3.18 (d, J=6.8 Hz, 1.6H), 3.05-2.94 (m, 2.5H), 2.92-2.81 (m, 1.2H), 2.74 (dd, J=13.3, 6.1 Hz, 0.5H), 2.46-2.17 (m, 3.2H), 2.11 (t, J=12.9 Hz, 0.4H), 1.58 (t, J=12.7 Hz, 0.6H), 1.44-1.33 (m, 1H), 1.13-0.98 (m, 1H), 0.74-0.55 (m, 2H), 0.54-0.36 (m, 2H). LC/MS、m/z = 358 [M+H]<sup>+</sup>(計算値: 357)。

## 【実施例13】

## 【0598】

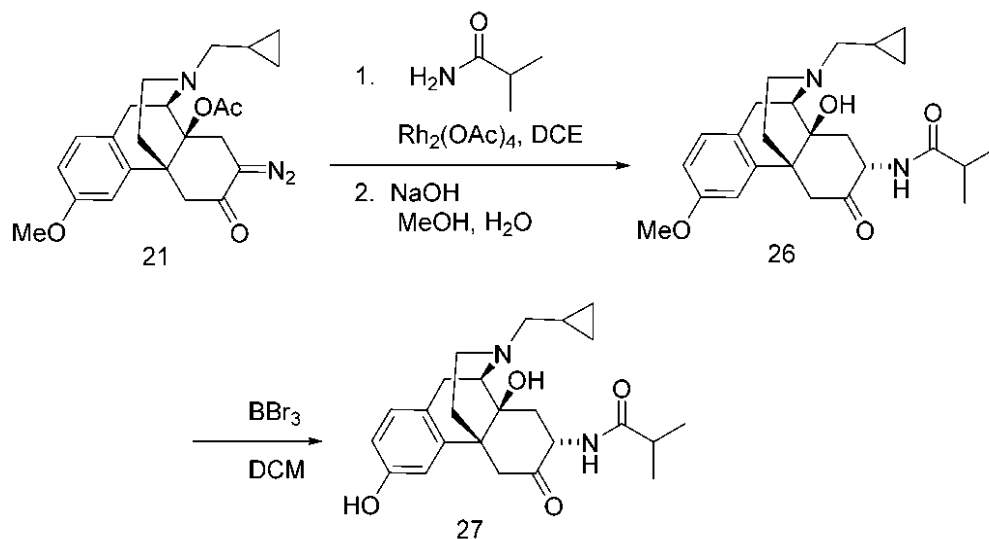
N - ((4bR, 7S, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 8a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)イソブチルアミド(TFA



塩) (化合物 26) および N - ( ( 4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R ) - 1 1 - ( シクロプロピルメチル ) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 7 - イル ) イソブチルアミド ( T F A 塩 ) ( 化合物 27 ) の合成

【 0 5 9 9 】

【 化 9 5 】



10

20

【 0 6 0 0 】

化合物 21 ( 5 0 0 m g 、 1 . 2 m m o l ) の D C E ( 2 m L ) 中溶液を、80 で、DCE ( 2 m L ) 中のイソブチルアミド ( 1 7 7 m g 、 1 . 3 4 m m o l ) および酢酸ロジウム ( I I ) ダイマー ( 1 1 m g 、 0 . 0 2 m m o l ) に滴加した。溶液を 8 0 で 9 0 m i n 攪拌し、次いで濃縮した。MeOH ( 2 m L ) を加え、続いて 2 . 5 M の a q . NaOH ( 1 . 5 m L 、 3 . 7 m m o l ) を加え、生成した溶液を RT で 7 2 h 攪拌した。DCM を加え、続いて s a t d . a q . NaHCO<sub>3</sub> を加え、混合物を相分離カラム ( バイオタージアイソリュート 1 2 0 - 1 9 0 6 - D ) に通した。濃縮し、続いて M P L C ( SiO<sub>2</sub>、0 ~ 6 0 % アセトン / ヘキサン ) および逆相分取 H P L C ( C 1 8 、 0 ~ 6 0 % 、 A C N 中 0 . 1 % T F A / 水中 0 . 1 % T F A ) で精製することによって、その T F A 塩として化合物 26 を得た。<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> ( 4 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) : 8.96 ( br. s. , 1H ) , 7.73 ( d , J = 8.6 H z , 1H ) , 7.06 ( d , J = 8.6 H z , 1H ) , 6.84 ( d , J = 2.4 H z , 1H ) , 6.77 ( dd , J = 8.4 , 2.4 H z , 1H ) , 6.56 ( s , 1H ) , 4.90 - 4.81 ( m , 1H ) , 3.89 ( d , J = 5.9 H z , 1H ) , 3.66 ( s , 3H ) , 3.35 - 3.23 ( m , 2H ) , 3.06 ( dd , J = 19.7 , 6.3 H z , 1H ) , 2.99 ( d , J = 2.2 H z , 2H ) , 2.94 ( d , J = 8.1 H z , 1H ) , 2.85 - 2.77 ( m , 1H ) , 2.39 - 2.22 ( m , 3H ) , 2.10 ( dd , J = 13.3 , 6.5 H z , 1H ) , 1.64 ( t , J = 13.0 H z , 1H ) , 1.31 ( d , J = 10.3 H z , 1H ) , 1.03 - 0.95 ( m , 1H ) , 0.89 ( d , J = 6.8 H z , 3H ) , 0.85 ( d , J = 6.8 H z , 3H ) , 0.66 - 0.58 ( m , 1H ) , 0.58 - 0.50 ( m , 1H ) , 0.45 - 0.30 ( m , 2H ) . L C / M S 、 m / z = 4 2 7 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 4 2 6 ) 。

30

40

【 0 6 0 1 】

BBr<sub>3</sub> の D C M ( 2 . 9 m L 、 2 . 9 m m o l ) 中 1 M 溶液を、D C M ( 2 m L ) 中の化合物 26 ( 3 0 8 m g 、 0 . 7 2 m m o l ) にゆっくりと加えた。溶液を RT で 9 0 m i n 攪拌し、次いで、MeOH ( 1 1 . 5 m m o l ) 中 7 M NH<sub>3</sub> ( 1 . 6 m L ) でゆっくりとクエンチした。生成した塩を濾別し、濾液を M P L C ( SiO<sub>2</sub>、0 ~ 2 0 % ( 1 0 % NH<sub>4</sub>OH / MeOH ) / D C M ) で精製し、続いて逆相分取 H P L C ( C 1 8 、 0 ~ 6 0 % 、 A C N 中 0 . 1 % T F A / 水中 0 . 1 % T F A ) で精製することによって、その T F A 塩として化合物 27 を得た。<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> ( 4 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) : 9.40 ( br. s. , 1H ) , 8.99 ( br. s. , 1H ) , 7.82 ( d , J = 8.6 H z , 1H ) , 7.00 ( d , J = 8.4 H z , 1H ) , 6.75 ( d , J = 2.2 H z , 1H ) , 6.65 ( dd , J = 8.3 , 2.3 H z , 1H ) , 6.59 ( s , 1H ) , 4.96 - 4.87 ( m , 1H )

50

, 3.94 (d, J=5.9 Hz, 1H), 3.41-3.26 (m, 2H), 3.13-2.96 (m, 3H), 2.94-2.82 (m, 2H), 2.47-2.29 (m, 3H), 2.16 (dd, J=13.2, 6.4 Hz, 1H), 1.75 (t, J=13.0 Hz, 1H), 1.34 (d, J=11.4 Hz, 1H), 1.10-1.01 (m, 1H), 0.97 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.93 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.72-0.65 (m, 1H), 0.65-0.56 (m, 1H), 0.56-0.44 (m, 1H), 0.44-0.33 (m, 1H). LC / MS, m / z = 413 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 412)。

## 【0602】

同様の方式で、以下の化合物を調製した:

N - ( ( 4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R ) - 1 1 - ( シクロプロピルメチル ) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 7 - イル ) アセトアミド ( 化合物 2 8 ) : <sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.33 (br. s., 1H), 8.91 (br. s., 1H), 7.87 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.57 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.83 (dt, J=12.8, 7.5 Hz, 1H), 3.86 (d, J=5.9 Hz, 1H), 3.33-3.19 (m, 2H), 3.06-2.96 (m, 2H), 2.92 (d, J=10.1 Hz, 1H), 2.86-2.73 (m, 2H), 2.38-2.22 (m, 2H), 2.11 (dd, J=13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.63 (t, J=13.0 Hz, 1H), 1.27 (d, J=11.9 Hz, 1H), 0.98 (d, J=4.8 Hz, 1H), 0.66-0.58 (m, 1H), 0.58-0.48 (m, 1H), 0.48-0.26 (m, 2H). LC / MS, m / z = 385 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 384);

10

N - ( ( 4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R ) - 1 1 - ( シクロプロピルメチル ) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 7 - イル ) プロピオンアミド ( 化合物 2 9 ) : <sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.40 (br. s., 1H), 8.99 (br. s., 1H), 7.85 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.65 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.96-4.87 (m, 1H), 3.93 (d, J=5.9 Hz, 1H), 3.39-3.28 (m, 2H), 3.14-2.96 (m, 3H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.47-2.31 (m, 2H), 2.18 (dd, J=13.3, 6.5 Hz, 1H), 2.11-1.98 (m, 2H), 1.72 (t, J=13.1 Hz, 1H), 1.34 (d, J=11.7 Hz, 1H), 1.12-1.01 (m, 1H), 0.95 (t, J=7.6 Hz, 3H), 0.72-0.57 (m, 2H), 0.52-0.36 (m, 2H). LC / MS, m / z = 399 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 398);

20

N - ( ( 4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R ) - 1 1 - ( シクロプロピルメチル ) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 7 - イル ) - 4 - メチルペンタンアミド ( 化合物 3 0 ) : <sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.39 (s, 1H), 8.98 (br. s., 1H), 7.88 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.65 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.97-4.87 (m, 1H), 3.93 (d, J=5.7 Hz, 1H), 3.40-3.28 (m, 2H), 3.13-2.96 (m, 3H), 2.91-2.82 (m, 2H), 2.46-2.31 (m, 2H), 2.16 (dd, J=13.0, 6.4 Hz, 1H), 2.03 (t, J=7.7 Hz, 2H), 1.72 (t, J=13.0 Hz, 1H), 1.46 (d, 五重線, J=13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.38-1.30 (m, 3H), 1.10-1.02 (m, 1H), 0.83 (d, J=1.8 Hz, 3H), 0.81 (d, J=2.0 Hz, 3H), 0.72-0.57 (m, 2H), 0.51-0.44 (m, 1H), 0.44-0.38 (m, 1H). LC / MS, m / z = 441 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 440);

30

N - ( ( 4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R ) - 1 1 - ( シクロプロピルメチル ) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 7 - イル ) - 5 - メチルヘキサンアミド ( 化合物 3 1 ) : <sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.40 (s, 1H), 8.98 (br. s., 1H), 7.87 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.65 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.97-4.88 (m, 1H), 3.93 (d, J=5.7 Hz, 1H), 3.39-3.28 (m, 2H), 3.12-2.96 (m, 3H), 2.92-2.81 (m, 2H), 2.45-2.30 (m, 2H), 2.16 (dd, J=13.2, 6.4 Hz, 1H), 2.01 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.73 (t, J=13.0 Hz, 1H), 1.53-1.39 (m, 3H), 1.34 (d, J=11.9 Hz, 1H), 1.15-1.00 (m, 3H), 0.83 (d, J=0.9 Hz, 3H), 0.82 (d, J=1.1 Hz, 3H), 0.72-0.57 (m, 2H), 0.52-0.36 (m, 2H). LC / MS, m / z = 455 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 454);

40

50

N - ( ( 4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R ) - 1 1 - ( シクロプロピルメチル ) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 7 - イル ) ピバルアミド ( 化合物 3 2 ) : <sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 9.31 ( s , 1H ) , 8.91 ( br. s. , 1H ) , 7.34 ( d , J=8.6 Hz , 1H ) , 6.94 ( d , J=8.4 Hz , 1H ) , 6.68 ( d , J=2.2 Hz , 1H ) , 6.58 ( dd , J=8.1 , 2.2 Hz , 1H ) , 6.47 ( s , 1H ) , 4.96-4.84 ( m , 1H ) , 3.85 ( d , J=5.7 Hz , 1H ) , 3.32-3.20 ( m , 2H ) , 3.05-2.89 ( m , 3H ) , 2.88-2.75 ( m , 2H ) , 2.40-2.23 ( m , 2H ) , 2.05-1.98 ( m , 1H ) , 1.89 ( t , J=12.8 Hz , 1H ) , 1.25 ( d , J=11.2 Hz , 1H ) , 1.04-0.93 ( m , 10H ) , 0.66-0.58 ( m , 1H ) , 0.57-0.50 ( m , 1H ) , 0.45-0.29 ( m , 2H ) . L C / M S , m / z = 4 2 7 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 4 2 6 ) ;

10

N - ( ( 4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R ) - 1 1 - ( シクロプロピルメチル ) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 7 - イル ) - 3 - メチルブタンアミド ( 化合物 3 3 ) : <sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 9.33 ( br. s. , 1H ) , 8.92 ( br. s. , 1H ) , 7.80 ( d , J=8.6 Hz , 1H ) , 6.93 ( d , J=8.4 Hz , 1H ) , 6.68 ( d , J=2.2 Hz , 1H ) , 6.58 ( dd , J=8.3 , 2.3 Hz , 1H ) , 6.53 ( s , 1H ) , 4.93-4.82 ( m , 1H ) , 3.87 ( d , J=5.9 Hz , 1H ) , 3.33-3.20 ( m , 2H ) , 3.08-2.89 ( m , 3H ) , 2.87-2.73 ( m , 2H ) , 2.38-2.24 ( m , 2H ) , 2.09 ( dd , J=13.2 , 6.4 Hz , 1H ) , 1.90-1.79 ( m , 3H ) , 1.67 ( t , J=13.0 Hz , 1H ) , 1.27 ( d , J=11.7 Hz , 1H ) , 1.05-0.93 ( m , 1H ) , 0.79 ( d , J=6.8 Hz , 3H ) , 0.75 ( d , J=6.4 Hz , 3H ) , 0.65-0.50 ( m , 2H ) , 0.44-0.30 ( m , 2H ) . L C / M S , m / z = 4 2 7 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 4 2 6 ) ;

20

N - ( ( 4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R ) - 1 1 - ( シクロプロピルメチル ) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 7 - イル ) シクロプロパンカルボキサミド ( 化合物 3 4 ) : <sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 9.34 ( br. s. , 1H ) , 8.91 ( br. s. , 1H ) , 8.11 ( d , J=8.6 Hz , 1H ) , 6.93 ( d , J=8.4 Hz , 1H ) , 6.69 ( d , J=2.2 Hz , 1H ) , 6.58 ( dd , J=8.3 , 2.3 Hz , 1H ) , 6.52 ( s , 1H ) , 4.93-4.84 ( m , 1H ) , 3.86 ( d , J=5.9 Hz , 1H ) , 3.34-3.17 ( m , 2H ) , 3.10-2.89 ( m , 3H ) , 2.86-2.74 ( m , 2H ) , 2.38-2.23 ( m , 2H ) , 2.12 ( dd , J=13.2 , 6.4 Hz , 1H ) , 1.66 ( t , J=12.9 Hz , 1H ) , 1.48 ( 五重線 , J=6.3 Hz , 1H ) , 1.27 ( d , J=11.9 Hz , 1H ) , 1.04-0.93 ( m , 1H ) , 0.64-0.49 ( m , 6H ) , 0.44-0.28 ( m , 2H ) . L C / M S , m / z = 4 1 1 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 4 1 0 ) ;

30

N - ( ( 4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R ) - 1 1 - ( シクロプロピルメチル ) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 7 - イル ) シクロペンタンカルボキサミド ( 化合物 3 5 ) : <sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 9.32 ( br. s. , 1H ) , 8.91 ( br. s. , 1H ) , 7.76 ( d , J=8.6 Hz , 1H ) , 6.93 ( d , J=8.4 Hz , 1H ) , 6.68 ( d , J=2.0 Hz , 1H ) , 6.58 ( dd , J=8.3 , 2.3 Hz , 1H ) , 6.51 ( s , 1H ) , 4.92-4.81 ( m , 1H ) , 3.86 ( d , J=5.7 Hz , 1H ) , 3.33-3.19 ( m , 2H ) , 3.06-2.88 ( m , 3H ) , 2.85-2.74 ( m , 2H ) , 2.51-2.45 ( m , 1H ) , 2.38-2.24 ( m , 2H ) , 2.09 ( dd , J=13.3 , 6.5 Hz , 1H ) , 1.74-1.33 ( m , 9H ) , 1.26 ( d , J=11.7 Hz , 1H ) , 1.04-0.93 ( m , 1H ) , 0.66-0.58 ( m , 1H ) , 0.58-0.49 ( m , 1H ) , 0.45-0.29 ( m , 2H ) . L C / M S , m / z = 4 3 9 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 4 3 8 ) ;

40

N - ( ( 4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R ) - 1 1 - ( シクロプロピルメチル ) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 7 - イル ) ベンズアミド ( 化合物 3 6 ) : <sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 9.33 ( s , 1H ) , 8.95 ( br. s. , 1H ) , 8.37 ( d , J=8.4 Hz , 1H ) , 7.76 ( d , J=7.3 Hz , 2H ) , 7.48-7.41 ( m , 1H ) , 7.40-7.32 ( m , 2H ) , 6.96 ( d , J=8.4 Hz , 1H ) , 6.70 ( d , J=2.2 Hz , 1H ) , 6.63-6.56 ( m , 2H ) , 5.16-5.05 ( m , 1H ) , 3.89 ( d , J=5.9 Hz , 1H ) , 3.35-3.23 ( m , 2H ) , 3.09-2.76 ( m , 5H ) , 2.40-2.25 ( m , 2H ) , 2.14 ( dd , J=13.6 , 6.4 Hz , 1H ) , 2.03 ( t , J=13.6 Hz , 1H ) , 1.29 ( d , J=11.0 Hz , 1H ) , 1.07-0.95 ( m , 1H ) , 0.66-0.58 ( m , 1H ) , 0.58-0.51 ( m , 1H ) , 0.46-0.38 ( m , 1H ) , 0.38-0.

50

30 (m, 1H). LC / MS, m / z = 447 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 446);

(S) - N - ((4bR, 7S, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル) - 2 - メチルブタンアミド (化合物37): <sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.33 (br. s., 1H), 8.92 (br. s., 1H), 7.77 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.58 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.88 (dd, J=13.0, 7.5 Hz, 1H), 3.86 (d, J=5.9 Hz, 2H), 3.33-3.21 (m, 2H), 3.07-2.89 (m, 3H), 2.87-2.75 (m, 2H), 2.40-2.23 (m, 3H), 2.14-2.01 (m, 2H), 1.70 (t, J=0.7 Hz, 1H), 1.45-1.32 (m, 1H), 1.27 (d, J=11.4 Hz, 1H), 1.23-1.08 (m, 1H), 1.03-0.94 (m, 1H), 0.84 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.75 (t, J=7.5 Hz, 3H), 0.65-0.57 (m, 1H), 0.57-0.49 (m, 1H), 0.45-0.29 (m, 2H). LC / MS, m / z = 427 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 426);

10

N - ((4bR, 7S, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)シクロヘキサカルボキサミド (化合物38): <sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.32 (br. s., 1H), 8.91 (br. s., 1H), 7.68 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.58 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.89-4.78 (m, 1H), 3.85 (d, J=5.9 Hz, 1H), 3.33-3.20 (m, 2H), 3.05-2.89 (m, 3H), 2.83-2.74 (m, 2H), 2.38-2.23 (m, 2H), 2.11-1.96 (m, 2H), 1.68 (t, J=13.0 Hz, 2H), 1.63-1.45 (m, 5H), 1.29-0.93 (m, 7H), 0.65-0.58 (m, 1H), 0.58-0.49 (m, 1H), 0.45-0.29 (m, 2H). LC / MS, m / z = 453 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 452);

20

N - ((4bR, 7S, 8aS, 9R) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)アセトアミド (TFA塩) (化合物97): <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 9.34 (s, 1H), 9.23 (br. s., 1H), 7.87 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.57 (dd, J=8.1, 2.2 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.88-4.74 (m, 1H), 3.51 (d, J=5.7 Hz, 1H), 3.26 (d, J=19.8 Hz, 1H), 3.03-2.90 (m, 3H), 2.80 (d, J=13.9 Hz, 1H), 2.76 (d, J=4.6 Hz, 3H), 2.43-2.31 (m, 1H), 2.30-2.19 (m, 1H), 2.04 (dd, J=13.2, 6.4 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.62 (t, J=13.0 Hz, 1H), 1.26 (d, J=12.5 Hz, 1H). LC / MS, m / z = 345.2 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 344.4);

30

N - ((4bR, 7S, 8aS, 9R) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)プロピオンアミド (TFA塩) (化合物98): <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 9.33 (s, 1H), 9.22 (br. s., 1H), 7.78 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.57 (dd, J=8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.88-4.76 (m, 1H), 3.51 (d, J=6.2 Hz, 1H), 3.27-3.23 (m, 1H), 3.04-2.90 (m, 3H), 2.80 (d, J=13.9 Hz, 1H), 2.76 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.43-2.31 (m, 1H), 2.29-2.17 (m, 1H), 2.08-1.91 (m, 3H), 1.64 (t, J=13.1 Hz, 1H), 1.26 (d, J=13.2 Hz, 1H), 0.87 (t, J=7.6 Hz, 3H). LC / MS, m / z = 359.2 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 358.43);

40

N - ((4bR, 7S, 8aS, 9R) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)イソブチルアミド (TFA塩) (化合物99): <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 9.33 (s, 1H), 9.23 (br. s., 1H), 7.74 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.58 (dd, J=8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.86-4.75 (m, 1H), 3.50 (d, J=5.7 Hz, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.02-2.90 (m, 3H), 2.79 (d, J=14.1 Hz, 1H), 2.76 (d, J=4.6 Hz, 3H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 2H), 2.01 (dd, J=13.2, 6.4 Hz, 1H), 1.67 (t, J=13.1 Hz, 1H), 1.26 (d,

50

J=13.0 Hz, 1H), 0.90 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.86 (d, J=6.8 Hz, 3H). LC / MS, m / z = 373.4 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 372.46);

N - ( ( 4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R ) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 7 - イル ) ビバルアミド ( T F A 塩 ) ( 化合物 100 ) : <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.33 (s, 1H), 9.23 (br. s., 1H), 7.33 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.58 (dd, J=8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.85 (dt, J=12.5, 7.7 Hz, 1H), 3.50 (d, J=5.3 Hz, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 3H), 2.82-2.73 (m, 4H), 2.40-2.18 (m, 2H), 1.98-1.83 (m, 2H), 1.24 (d, J=12.5 Hz, 1H), 0.98 (s, 9H). LC / MS, m / z = 387.2 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 386.48);

10

N - ( ( 4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R ) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 7 - イル ) - 4 - メチルペンタンアミド ( T F A 塩 ) ( 化合物 101 ) : <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.34 (s, 1H), 9.23 (br. s., 1H), 7.80 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.58 (dd, J=8.1, 2.2 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.87-4.75 (m, 1H), 3.51 (d, J=5.5 Hz, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.03-2.89 (m, 3H), 2.79 (d, J=13.9 Hz, 1H), 2.76 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.29-2.19 (m, 1H), 2.04-1.91 (m, 3H), 1.65 (t, J=13.1 Hz, 1H), 1.39 (d五重線, J=13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.31-1.21 (m, 3H), 0.76 (d, J=1.5 Hz, 3H), 0.74 (d, J=1.5 Hz, 3H). LC / MS, m / z = 401.4 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 400.51);

20

N - ( ( 4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R ) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 7 - イル ) - 5 - メチルヘキサンアミド ( T F A 塩 ) ( 化合物 102 ) : <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.34 (s, 1H), 9.23 (br. s., 1H), 7.79 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.57 (dd, J=8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.88-4.77 (m, 1H), 3.51 (d, J=5.9 Hz, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.02-2.91 (m, 3H), 2.79 (d, J=13.9 Hz, 1H), 2.76 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.30-2.19 (m, 1H), 2.01 (dd, J=13.2, 6.4 Hz, 1H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.65 (t, J=13.0 Hz, 1H), 1.46-1.31 (m, 3H), 1.26 (d, J=13.0 Hz, 1H), 1.08-0.95 (m, 2H), 0.76 (d, J=0.9 Hz, 3H), 0.74 (d, J=0.9 Hz, 3H). LC / MS, m / z = 415.4 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 414.54);

30

N - ( ( 4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R ) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 7 - イル ) シクロヘキサンカルボキサミド ( T F A 塩 ) ( 化合物 103 ) : <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.34 (s, 1H), 9.24 (br. s., 1H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.58 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.85-4.75 (m, 1H), 3.51 (d, J=5.7 Hz, 1H), 3.26 (d, J=18.5 Hz, 1H), 3.00-2.89 (m, 3H), 2.81-2.73 (m, 4H), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.31-2.19 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.63-1.46 (m, 5H), 1.28-1.16 (m, 3H), 1.16-1.00 (m, 3H). LC / MS, m / z = 413.4 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 412.52);

40

N - ( ( 4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R ) - 11 - ( シクロプロピルメチル ) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 7 - イル ) ピペリジン - 4 - カルボキサミド ( T F A 塩 ) ( 化合物 109 ) : <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.40 (s, 1H), 8.99 (br. s., 1H), 8.55-8.45 (m, 1H), 8.29-8.15 (m, 1H), 8.01 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.65 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.95-4.85 (m, 1H), 3.93 (d, J=5.9 Hz, 1H), 3.40-3.19 (m, 3H), 3.12-2.97 (m, 3H), 2.93-2.73 (m, 5H), 2.45-2.29 (m, 3H), 2.16 (dd, J=13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.87-1.59 (m

50

, 6H), 1.34 (d, J=11.4 Hz, 1H), 1.12-1.01 (m, 1H), 0.74-0.64 (m, 1H), 0.64-0.56 (m, 1H), 0.53-0.45 (m, 1H), 0.45-0.36 (m, 1H). LC / MS, m / z = 454 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 453); および

N - ( ( 4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R ) - 1 1 - ( シクロプロピルメチル ) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 7 - イル ) - 2 - ( ジメチルアミノ ) アセトアミド ( T F A 塩 ) ( 化合物 1 1 0 ) : <sup>1</sup>H NMR ( DMSO-d<sub>6</sub> ) : 9.72 (br. s., 1H), 9.44 (br. s., 1H), 9.03 (br. s., 1H), 8.68 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J=2.2 Hz, 2H), 6.66 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 4.99-4.85 (m, 1H), 3.97 (d, J=5.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.41-3.29 (m, 2H), 3.17-2.84 (m, 5H), 2.77 (s, 6H), 2.46-2.32 (m, 2H), 2.26 (dd, J=13.1, 6.5 Hz, 1H), 1.75 (t, J=13.0 Hz, 1H), 1.36 (d, J=12.1 Hz, 1H), 1.11-1.00 (m, 1H), 0.74-0.65 (m, 1H), 0.65-0.57 (m, 1H), 0.54-0.35 (m, 2H). LC / MS, m / z = 428 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 427)。

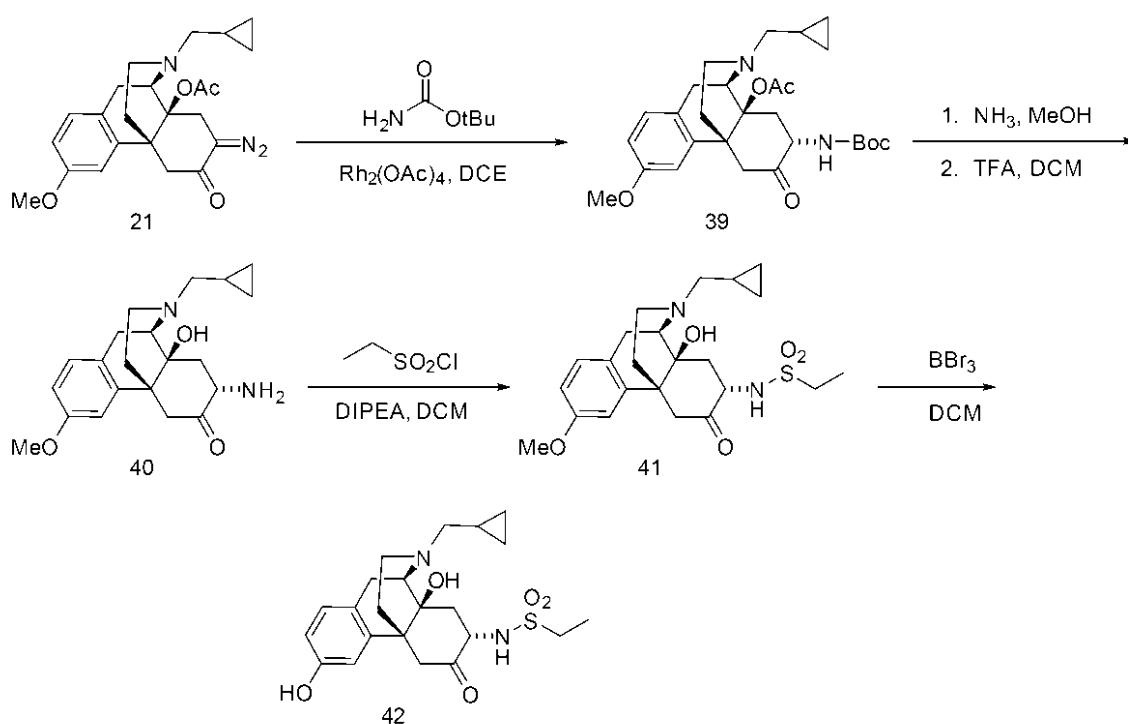
【実施例 1 4】

【0603】

N - ( ( 4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R ) - 1 1 - ( シクロプロピルメチル ) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 7 - イル ) エタンスルホンアミド T F A 塩 ( 化合物 4 2 ) の合成

【0604】

【化 9 6】



【0605】

化合物 2 1 ( 4 . 4 7 g , 1 0 . 8 m m o l ) の D C E ( 2 4 m L ) 中溶液を、80 で、DCE ( 2 4 m L ) 中 O - t - ブチルカルバメート ( 1 . 5 2 g , 1 3 m m o l ) および酢酸ロジウム ( I I ) ダイマー ( 9 5 m g , 0 . 2 1 6 m m o l ) に滴加した。溶液を 8 0 で 1 5 m i n 攪拌し、次いで濃縮した。MPLC ( SiO<sub>2</sub>、0 ~ 4 0 % アセトン / ヘキサン ) で精製することによって、白色の発泡体として、3 . 7 5 g の化合物 3 9 を得た。LC / MS、m / z = 499 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 498)。

【0606】

MeOH ( 5 0 m L ) を化合物 3 9 ( 3 . 7 5 g , 7 . 5 m m o l ) に加え、続いてM

eOH (0.77 mL, 5.4 mmol) 中 7 M NH<sub>3</sub> を加えた。溶液を 19 h 加熱還流し、次いで濃縮した。DCM (45 mL) を加え、続いて TFA (10 mL) を加え、溶液を RT で 40 min 攪拌し、次いで濃縮した。生成した材料に、以下の手順を 3 回施した：材料を DCM (25 mL) 中に溶解し、Et<sub>2</sub>O (25 mL, 50 mmol) 中 2 M HCl を加え、溶液を素早く回転させ、次いで濃縮した。真空下での最終乾燥により、茶色の発泡体として、4.60 g の化合物 40 (2 HCl 塩) を得た。LC/MS、m/z = 357 [M+H]<sup>+</sup> (計算値：356)。

## 【0607】

DIPEA (0.49 mL, 2.8 mmol) を、DCM (2 mL) 中化合物 40 (2 HCl 塩) (400 mg, 0.9 mmol) およびエタンスルホニルクロリド (0.11 mL, 1.1 mmol) にゆっくりと加え、生成した溶液を RT で 2 h 攪拌した。DCM を加え、続いて 10% aq. NH<sub>4</sub>OH を加え、混合物を相分離カラム (バイオタージアイソリュート 120-1906-D) に通した。MPLC (SiO<sub>2</sub>, 0~10% MeOH/DCM) で濃縮および精製することによって、223 mg の化合物 41 を得た。LC/MS、m/z = 449 [M+H]<sup>+</sup> (計算値：448)。

10

## 【0608】

BBr<sub>3</sub> の DCM (2.0 mL, 2.0 mmol) 中 1 M 溶液を、DCM (2 mL) 中化合物 41 (223 mg, 0.50 mmol) にゆっくりと加えた。溶液を RT で 75 min 攪拌し、次いで、MeOH (8 mmol) 中 7 M NH<sub>3</sub> (1.1 mL) でゆっくりとクエンチした。生成した塩を濾別し、濾液を MPLC (SiO<sub>2</sub>, 0~15% (10% NH<sub>4</sub>OH/MeOH)/DCM) で精製し、続いて逆相分取 HPLC (C18, 0~40%、ACN 中 0.1% TFA/水中 0.1% TFA) で精製することによって、その TFA 塩として化合物 42 を得た。<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.40 (br. s., 1H), 8.97 (br. s., 1H), 7.33 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.64 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.43 (ddd, J=12.7, 8.9, 6.6 Hz, 1H), 3.94 (d, J=5.9 Hz, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.31 (d, J=19.6 Hz, 1H), 3.13-3.04 (m, 2H), 3.03-2.80 (m, 6H), 2.56 (t, J=5.1 Hz, 1H), 2.47-2.28 (m, 2H), 2.24 (dd, J=13.3, 6.3 Hz, 1H), 1.78 (t, J=13.0 Hz, 1H), 1.33 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.18 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.12-1.00 (m, 1H), 0.74-0.65 (m, 1H), 0.65-0.56 (m, 1H), 0.53-0.46 (m, 1H), 0.45-0.36 (m, 1H). LC/MS、m/z = 435 [M+H]<sup>+</sup> (計算値：434)。

20

30

## 【0609】

同様の方式で、以下の化合物を調製した：

N - ( (4bR, 7S, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ) フェナントレン - 7 - イル) ベンゼンスルホンアミド (TFA 塩) (化合物 43) を調製した：<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.37 (br. s., 1H), 8.93 (br. s., 1H), 7.96 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.78-7.71 (m, 2H), 7.63-7.50 (m, 3H), 6.98 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.70-6.60 (m, 3H), 4.49-4.39 (m, 1H), 3.91 (d, J=5.9 Hz, 1H), 3.39-3.25 (m, 2H), 3.10-2.93 (m, 3H), 2.89-2.78 (m, 2H), 2.45-2.25 (m, 2H), 2.20 (dd, J=13.3, 6.5 Hz, 1H), 1.75 (t, J=12.9 Hz, 1H), 1.30 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.10-1.00 (m, 1H), 0.72-0.64 (m, 1H), 0.64-0.56 (m, 1H), 0.51-0.43 (m, 1H), 0.43-0.34 (m, 1H). LC/MS, m/z = 483 [M+H]<sup>+</sup> (計算値：482)；および

40

N - ( (4bR, 7S, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ) フェナントレン - 7 - イル) メタンスルホンアミド (TFA 塩) (化合物 108)：<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.39 (s, 1H), 8.97 (br. s., 1H), 7.37 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.64 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.52-4.40 (m, 1H), 3.94 (d, J=5.9 Hz, 1H), 3.31 (

50

d, J=19.8 Hz, 1H), 3.15-2.90 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.45-2.31 (m, 2H), 2.26 (dd, J=13.4, 6.6 Hz, 1H), 1.75 (t, J=13.0 Hz, 1H), 1.34 (d, J=12.1 Hz, 1H), 1.12-1.01 (m, 1H), 0.73-0.64 (m, 1H), 0.64-0.56 (m, 1H), 0.56-0.44 (m, 1H), 0.44-0.36 (m, 1H). LC/MS, m/z = 421 [M+H]<sup>+</sup> (計算値: 420)。

【実施例 15】

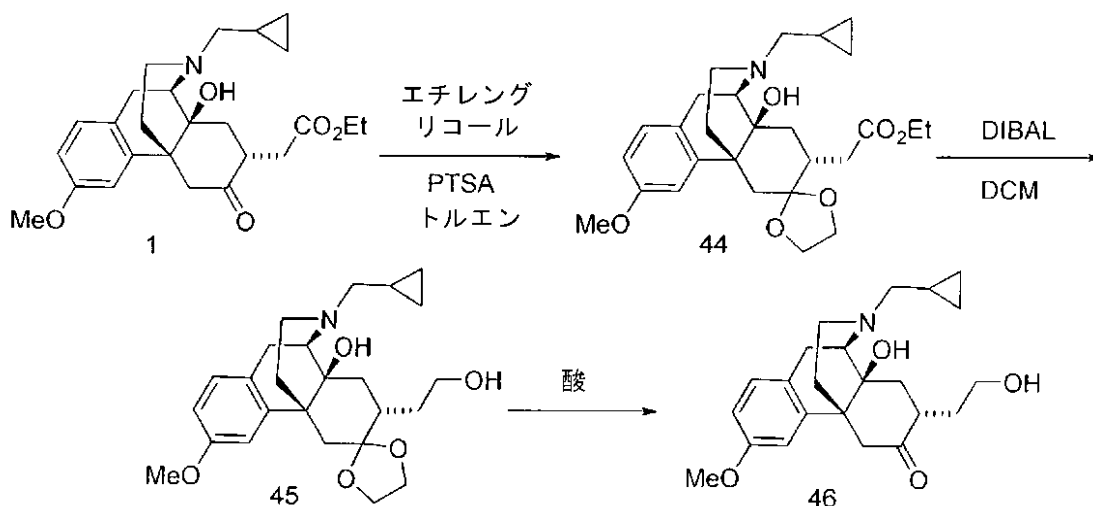
【0610】

(4bR, 7S, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 8a - ヒドロキシ - 7 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - メトキシ - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ) フェナントレン - 6 (7H) - オン (化合物 46) の合成

10

【0611】

【化97】



20

【0612】

化合物 1 (1.3 g, 3.04 mmol) のトルエン (30 mL) 中溶液に、PTSA · H<sub>2</sub>O (0.636 g, 3.34 mmol) を加え、続いてシリンジを介して、エチレングリコール (0.5 mL, 9.12 mmol) を滴加した。ディーンスタークトラップを用いて生成した混合物を加熱還流した。24 h 後、LC/MS 分析は、生成物の出発物質に対する 4 : 1 混合物の生成を明らかにした。さらに 0.5 mL のエチレングリコール (0.912 mmol) を反応物に加え、混合物を 3 日間加熱還流した。混合物を 0 に冷却し、次いで固体 NaHCO<sub>3</sub> でクエンチした。satd. aq. NaHCO<sub>3</sub> を加え、有機層を分離した。水層を Et<sub>2</sub>O (3 ×) で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、濃縮することによって、油として粗製の化合物 44 を得て、これを次のステップでさらなる精製なしに使用した。LC/MS、m/z = 472.4 [M+H]<sup>+</sup> (計算値: 471.6)。

30

【0613】

化合物 44 (0.788 g, 1.67 mmol) の無水 DCM (17 mL) 中 - 78 溶液に、シリンジを介して、DIBAL のヘキサン (8.4 mL, 8.4 mmol) 中 1.0 M 溶液を滴加した。反応物を 2 h にわたり -30 にゆっくりと温めた。LC/MS は反応が完了したことを示した。MeOH (0.35 mL) を滴加し、反応混合物を RT に温めた。混合物を satd. aq. ロッシェル塩および DCM で希釈し、1 h 激しく攪拌した。層を分離した。水層を DCM (2 ×) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、濃縮した。粗製の化合物 45 (0.670 g, 93%) を次のステップでさらなる精製なしに使用した。LC/MS、m/z = 430.2 [M+H]<sup>+</sup> (計算値: 429.6)。

40

【0614】

50



化合物 45 (0.137 g、0.319 mmol) に、1 N aq. HCl (1.6 mL) を加えた。生成した溶液を RT で 60 h 維持した。反応混合物を 0 に冷却し、conc. NH<sub>4</sub>OH で塩基性化した。混合物を EtOAc で希釈し、層を分離し、水層を EtOAc (2x) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、濃縮した。逆相分取 HPLC (C18、0~60%、ACN 中 0.1% TFA / 水中 0.1% TFA) で精製し、それに続いて炭酸アンモニウム樹脂で中和し、凍結乾燥させることによって、飛散性、白色の固体として、31 mg (25%) の化合物 46 (TFA 塩として) を得た。<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.67-3.53 (m, 2H), 3.41-3.18 (m, 1H), 3.14 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 18.3 Hz, 2H), 2.87 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 2.74-2.60 (m, 1H), 2.59-2.39 (m, 2H), 2.34-2.21 (m, 1H), 2.20-2.09 (m, 1H), 2.07-1.83 (m, 2H), 1.60 (t, J=12.9 Hz, 1H), 1.32-1.11 (m, 2H), 1.03-0.83 (m, 1H), 0.71-0.50 (m, 2H), 0.34-0.10 (m, 2H). LC / MS、m / z = 386.3 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 385.50)。

10

## 【実施例 16】

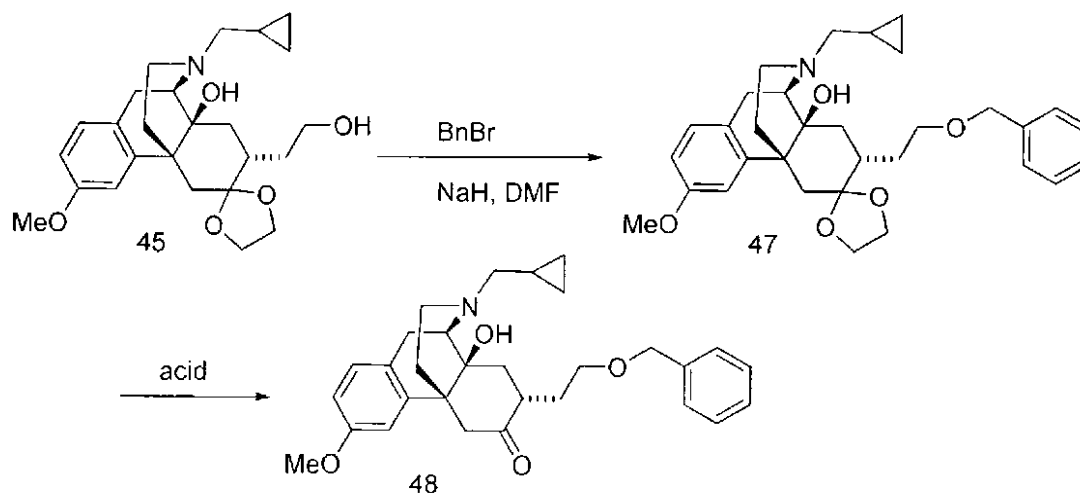
## 【0615】

(4bR, 7S, 8aS, 9R) - 7 - (2 - (ベンジルオキシ)エチル) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 8a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェントレン - 6 (7H) - オン (化合物 48) の合成

20

## 【0616】

## 【化98】



30

## 【0617】

無水 DMF (3 mL) 中の NaH (0.028 g、1.19 mmol) の 0 に冷却した懸濁液に、シリンジを介して、無水 DMF (1 mL) 中化合物 45 (0.170 g、0.396 mmol) を滴加した。懸濁液を 0.5 h 維持し、この時点で臭化ベンジル (0.052 mL、0.435 mmol) を滴加した。反応物を RT で 24 h 維持した。LC / MS 分析は、反応が完了していないことを示した。さらに 10 mg (約 1 当量) の NaH を加え、反応物をもう 24 h 維持した。LC / MS はここで反応がほとんど完了したことを示した。H<sub>2</sub>O で反応をゆっくりとクエンチし、次いで EtOAc で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc (2x) でさらに抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、濃縮した。粗製の化合物 47 (176 mg) を次のステップでさらなる精製なしに使用した。LC / MS、m / z = 520.4 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 519.7)。

40

## 【0618】

50

THF (1.0 mL) 中の化合物 47 (0.176 g、0.339 mmol) に、1 N の aq. HCl (1.7 mL) を加えた。生成した薄いオレンジ色の溶液を RT で 60 h 維持した。LC/MS 分析は、反応が完了したことを示した。反応混合物を 0 に冷却し、conc. NH<sub>4</sub>OH で塩基性化した。混合物を EtOAc で希釈し、層を分離し、水層を EtOAc (2x) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、濃縮した。逆相分取 HPLC (C18、20~90%、ACN 中 0.1% TFA / 水中 0.1% TFA) で精製し、それに続いて炭酸アンモニウム樹脂で中和し、凍結乾燥させることによって、飛散性、白色の固体として、31 mg (19%) の化合物 48 を得た。<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.40-7.18 (m, 5H), 7.02 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.72 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.41 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.27-2.95 (m, 4H), 2.87-2.58 (m, 3H), 2.57-2.34 (m, 2H), 2.34-2.01 (m, 2H), 2.01-1.86 (m, 2H), 1.57 (t, J=13.1 Hz, 1H), 1.31-1.09 (m, 2H), 1.04-0.83 (m, 1H), 0.71-0.47 (m, 2H), 0.33-0.09 (m, 2H). LC/MS, m/z = 476.3 [M+H]<sup>+</sup> (計算値: 475.6)。

10

## 【0619】

同様の方式で、以下の化合物を調製した：

(4bR, 7S, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 8a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエチル) - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ) フェナントレン - 6 (7H) - オン (化合物 49) : <sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.04 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.37-3.33 (m, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.18-2.92 (m, 3H), 2.89-2.75 (m, 2H), 2.74-2.61 (m, 1H), 2.59-2.37 (m, 2H), 2.32-2.03 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.67-1.47 (m, 1H), 1.24-1.06 (m, 2H), 1.02-0.82 (m, 1H), 0.68-0.46 (m, 2H), 0.34-0.11 (m, 2H). LC/MS, m/z = 400.2 [M+H]<sup>+</sup> (計算値: 399.5) ; および

20

(4bR, 7S, 8aS, 9R) - 7 - (2 - (ベンジルオキシ)エチル) - 8a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 11 - メチル - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ) フェナントレン - 6 (7H) - オン (化合物 50) : <sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.41-7.21 (m, 5H), 7.14 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.57 (d, J=6.4 Hz, 1H), 3.48-3.35 (m, 3H), 3.27-3.16 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 2H), 3.05-2.94 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.74-2.62 (m, 1H), 2.58-2.44 (m, 1H), 2.07 (dd, J=13.9, 6.4 Hz, 1H), 2.00-1.86 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 1H), 1.50-1.38 (m, 1H), 1.35-1.22 (m, 1H). LC/MS, m/z = 436.2 [M+H]<sup>+</sup> (計算値: 435.6)。

30

## 【実施例 17】

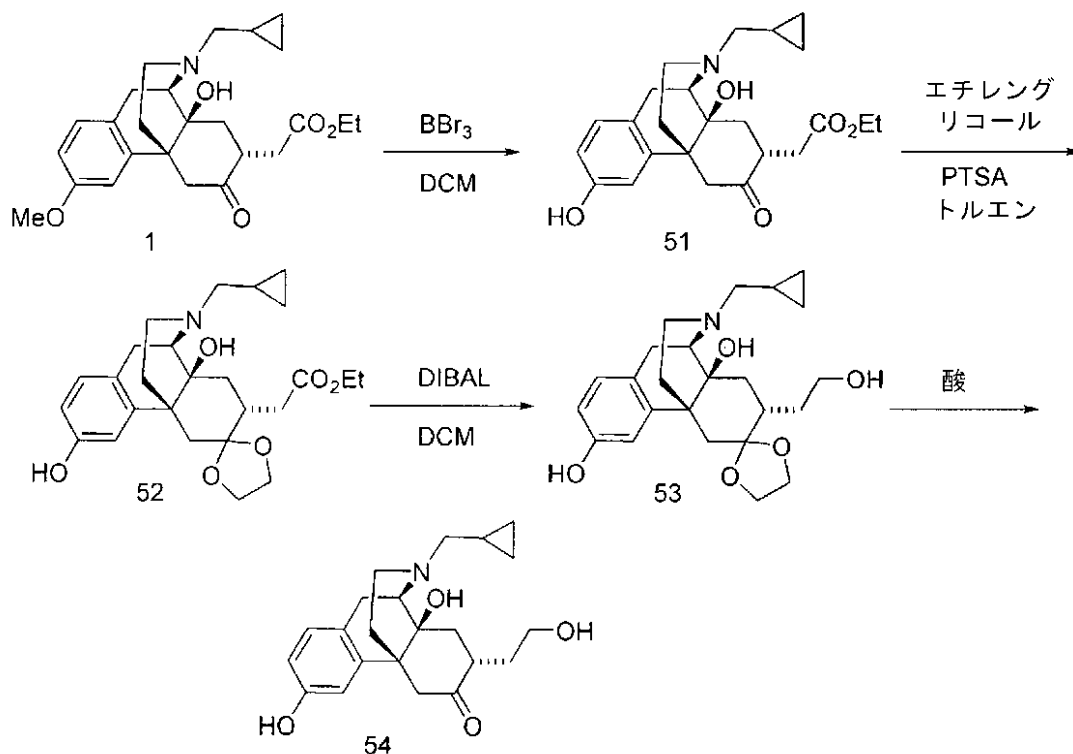
## 【0620】

(4bR, 7S, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 7 - (2 - ヒドロキシエチル) - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ) フェナントレン - 6 (7H) - オン (化合物 54) の合成

## 【0621】

40

## 【化 9 9】



10

20

## 【0622】

化合物 1 (1.4 g、3.27 mmol) の無水 DCM (33 mL) 中 0 溶液に、シリンジを介して、 $\text{BBr}_3$  の DCM 中 1.0 M 溶液 (13.1 mL) (13.1 mmol) を滴加した。生成した黄色の懸濁液を 0 で 15 min 維持した。LC/MS 分析は、反応が完了したことを示した。EtOH (10 mL) で反応をクエンチし、次いで、DCM および飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  で希釈した。層を分離し、水層を DCM (2x) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過し、濃縮することによって、1.08 g (80%) の化合物 51 を生成した。LC/MS、 $m/z = 414.2 [M+H]^+$  (計算値: 413.5)。

30

## 【0623】

化合物 51 (0.260 g、0.629 mmol) のベンゼン (6.3 mL) 中溶液に、エチレン (ethylene) グリコール (0.140 mL、2.52 mmol) を加え、続いて PTSA (0.132 g、0.692 mmol) を加えた。ディーンスタークトラップを用いて、反応物を 1 h 加熱還流した。LC/MS 分析は、反応が完了したことを示した。固体  $\text{NaHCO}_3$  で混合物を 0 でクエンチした。 $\text{Satd. aq. NaHCO}_3$  を加え、有機層を分離した。水層を EtOAc (3x) で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、0~5% MeOH/DCM) で精製することによって、108 mg (38%) の化合物 52 を得た。LC/MS、 $m/z = 458.2 [M+H]^+$  (計算値: 457.6)。

40

## 【0624】

化合物 52 (0.108 g、0.236 mmol) の無水 DCM (2.4 mL) 中 -78 溶液に、シリンジを介して、DIBAL のヘキサン (1.18 mL、1.18 mmol) 中 1.0 M 溶液を滴加した。反応物を 2 h にわたり -30 にゆっくりと温めた。LC/MS は、反応が完了したことを示した。MeOH (0.5 mL) を滴加し、反応混合物を RT に温めた。混合物を  $\text{satd. aq.}$  ロッセル塩および DCM で希釈し、1 h 激しく攪拌した。層を分離し、水層を DCM (2x) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過し、濃縮した。粗製の化合物 53 (0.09

50

7 g、99%)を次のステップでさらなる精製なしに使用した。LC/MS、 $m/z = 416.4 [M+H]^+$  (計算値: 415.5)。

【0625】

化合物53 (0.097 g、0.233 mmol)に、1 Nのaq. HCl (1.2 mL)を加えた。生成した溶液をRTで18 h維持した。LC/MSは、反応が完了したことを示した。反応混合物を0 に冷却し、conc. NH<sub>4</sub>OHで塩基性化した。反応物をEtOAcおよびH<sub>2</sub>Oで希釈し、層を分離し、水層をEtOAc (2x)で抽出した。合わせた有機物をラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮した。逆相分取HPLC (C18、0~40%、ACN中0.1% TFA / 水中0.1% TFA)で精製し、それに続いて炭酸アンモニウム樹脂で中和し、凍結乾燥させることによって、飛散性、白色の固体として、37 mg (43%)の化合物54を得た。<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 6.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.59 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H), 3.65-3.42 (m, 2H), 3.08 (d, J=13.2 Hz, 3H), 3.04-2.93 (m, 1H), 2.79 (d, J=13.6 Hz, 2H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.58-2.36 (m, 2H), 2.31-2.05 (m, 2H), 1.99-1.79 (m, 2H), 1.67-1.51 (m, 1H), 1.29-1.03 (m, 2H), 0.99-0.84 (m, 1H), 0.68-0.49 (m, 2H), 0.27-0.13 (m, 2H). LC/MS、 $m/z = 372.2 [M+H]^+$  (計算値: 371.5)。

10

【実施例18】

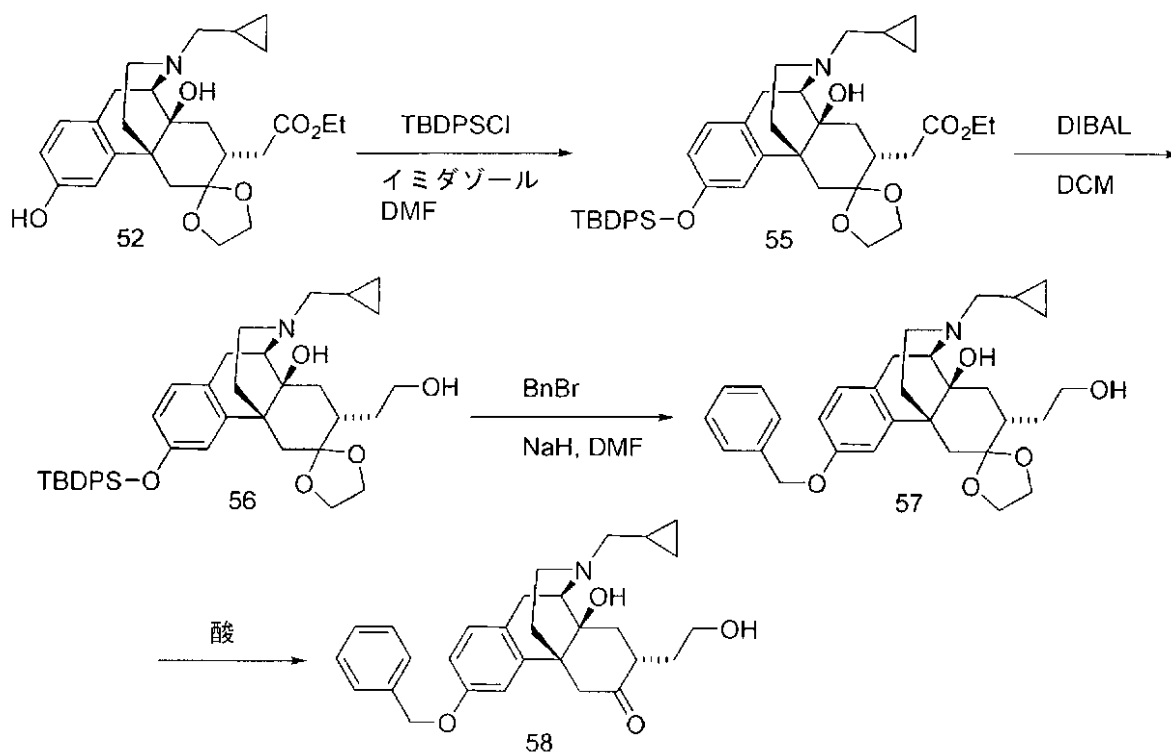
【0626】

(4bR, 7S, 8aS, 9R) - 3 - (ベンジルオキシ) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 8a - ヒドロキシ - 7 - (2 - ヒドロキシエチル) - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7H) - オン (化合物58)の合成

20

【0627】

【化100】



30

40

【0628】

化合物52 (0.457 g、1.00 mmol)の無水DMF (4 mL)中溶液に、イミダゾール (170 mg、2.50 mmol)を加え、続いてシリンジを介して、TBDPSCl (0.462 mL、1.80 mmol)を加えた。反応物をRTで5日間維持した。LC/MS分析は、反応がほとんど完了したことを示した。Satd. aq. NaH

50

CO<sub>3</sub> および EtOAc を加え、層を分離し、水層を EtOAc (2×) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、0~5% MeOH / DCM) で精製することによって、0.610 g (88%) の化合物 55 を得た。LC / MS、m / z = 696.4 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 695.9)。

#### 【0629】

化合物 55 (0.310 g、0.445 mmol) の無水 DCM (4 mL) 中 -78 溶液に、シリンジを介して、DIBAL のヘキサン (2.23 mL、2.23 mmol) 中 1.0 M 溶液を滴加した。反応物を 2 h にわたり -30 にゆっくりと温めた。LC / MS は、反応が完了したことを示した。MeOH (0.3 mL) を滴加し、反応混合物を RT に温めた。混合物を satd. aq. ロッセル塩および DCM で希釈し、1 h 激しく攪拌した。層を分離した。水層を DCM (2×) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、0~10% MeOH / DCM) で精製することによって、0.265 g (91%) の化合物 56 を得た。LC / MS、m / z = 654.4 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 653.9)。

10

#### 【0630】

NaH (0.039 g、1.62 mmol) の無水 DMF (3 mL) 中 0 懸濁液に、シリンジを介して、無水 DMF (1 mL) 中の化合物 56 (0.265 g、0.405 mmol) を滴加した。懸濁液を 0 で 0.5 h 維持し、この時点で臭化ベンジル (0.058 mL、0.486 mmol) を滴加した。反応物を RT で 4 h 維持した。H<sub>2</sub>O で反応をゆっくりとクエンチし、EtOAc で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc (2×) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、0~5% MeOH / DCM) で精製することによって、透明無色の残渣として、29 mg の化合物 57 を得た。LC / MS、m / z = 506.3 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 505.7)。

20

#### 【0631】

THF (0.5 mL) 中の化合物 57 (0.029 g、0.057 mmol) に、1 N の aq. HCl (1.2 mL) を加えた。生成した溶液を RT で 18 h 維持した。LC - MS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を 0 に冷却し、conc. NH<sub>4</sub>OH で塩基性化した。混合物を EtOAc で希釈し、層を分離し、水層を EtOAc (2×) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、濃縮した。逆相分取 HPLC (C18、0~60%、ACN 中 0.1% TFA / 水中 0.1% TFA) で精製し、それに続いて炭酸アンモニウム樹脂で中和し、凍結乾燥させることによって、飛散性、白色の固体として、11 mg (42%) の化合物 58 を得た。<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.53-7.27 (m, 5H), 7.03 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.79 (dd, J=8.4, 2.6 Hz, 1H), 5.06-4.92 (m, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.30 (t, J=5.2 Hz, 1H), 3.09 (d, J=5.9 Hz, 1H), 3.06-2.84 (m, 3H), 2.80-2.63 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.43-2.22 (m, 3H), 2.16-2.03 (m, 1H), 1.97-1.79 (m, 2H), 1.79-1.66 (m, 1H), 1.43-1.28 (m, 1H), 1.06 (d, J=12.1 Hz, 1H), 0.99-0.77 (m, 3H), 0.37-0.59 (m, 2H), 0.01-0.21 (m, 2H)。LC / MS、m / z = 462.3 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 461.6)。

30

40

#### 【実施例 19】

#### 【0632】

実施例 1~3 に記載されている方式と同様の方式で、以下の化合物を調製した:

エチル 2 - ((4bR, 7R, 8aS, 9R) - 8a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ) フェナントレン - 7 - イル) アセテート (TFA 塩) (化合物 59): <sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.16 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.85 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1H), 3.97-4.13 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (d, J=6.4 H

50

z, 1H), 3.33-3.47 (m, 2H), 3.19-3.28 (m, 1H), 3.17 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.10 (dd, J=12.5, 4.4 Hz, 1H), 2.99 (d, J=13.9 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.62-2.75 (m, 1H), 2.50-2.62 (m, 1H), 2.45 (dd, J=16.8, 7.8 Hz, 1H), 2.00-2.14 (m, 2H), 1.70-1.86 (m, 1H), 1.38-1.49 (m, 1H), 1.18 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC / MS, m / z = 388 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 387 . 5 ) ;

2 - ( ( 4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R ) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 7 - イル ) 酢酸 ( T F A 塩 ) ( 化合物 60 ) : <sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD ) : 7.16 ( d, J=8.6 Hz, 1H ), 6.89 ( d, J=2.4 Hz, 1H ), 6.85 ( dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1H ), 3.78 ( s, 3H ), 3.60 ( d, J=6.4 Hz, 1H ), 3.38 ( s, 1H ), 3.33-3.37 ( m, 1H ), 3.20-3.28 ( m, 1H ), 3.18 ( d, J=13.9 Hz, 1H ), 3.10 ( dd, J=12.7, 4.3 Hz, 1H ), 2.99 ( d, J=13.9 Hz, 1H ), 2.93 ( s, 3H ), 2.62-2.79 ( m, 1H ), 2.45-2.60 ( m, 2H ), 2.09 ( dd, J=13.9, 6.2 Hz, 1H ), 1.98 ( dd, J=16.9, 5.7 Hz, 1H ), 1.66-1.79 ( m, 1H ), 1.37-1.52 ( m, 1H ). LC / MS, m / z = 360 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 359 . 4 ) ; および

2 - ( ( 4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R ) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 7 - イル ) 酢酸 ( 化合物 61 ) : <sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD ) : 7.06 ( d, J=8.4 Hz, 1H ), 6.78 ( d, J=2.2 Hz, 1H ), 6.70 ( dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H ), 3.58 ( d, J=6.2 Hz, 1H ), 3.35 ( s, 3H ), 3.03-3.27 ( m, 3H ), 2.86-3.00 ( m, 4H ), 2.63-2.77 ( m, 1H ), 2.44-2.61 ( m, 2H ), 2.09 ( dd, J=13.6, 6.2 Hz, 1H ), 1.98 ( dd, J=16.9, 5.7 Hz, 1H ), 1.66-1.83 ( m, 1H ), 1.34-1.47 ( m, 1H ). LC / MS, m / z = 346 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 345 . 4 ) 。

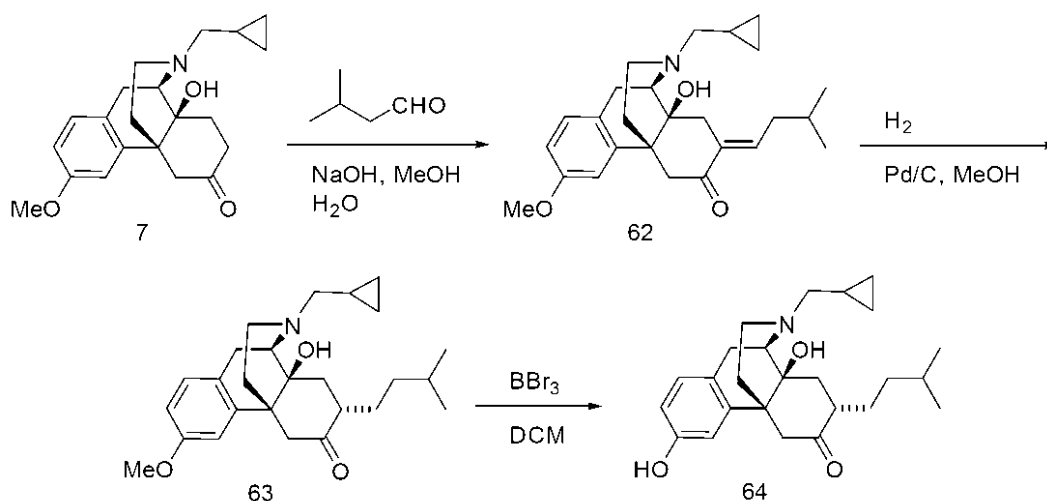
#### 【実施例 20】

##### 【0633】

( 4 b R , 8 a S , 9 R , E ) - 11 - ( シクロプロピルメチル ) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 7 - ( 3 - メチルブチリデン ) - 8 , 8 a , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 6 ( 7 H ) - オン ( T F A 塩 ) ( 化合物 62 ) および ( 4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R ) - 11 - ( シクロプロピルメチル ) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 7 - イソペンチル - 8 , 8 a , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 6 ( 7 H ) - オン ( T F A 塩 ) ( 化合物 64 ) の合成

##### 【0634】

##### 【化101】



##### 【0635】

イソバレルアルデヒド ( 0 . 57 mL、5 . 3 mmol ) を、MeOH ( 6 mL ) 中の

化合物 7 ( 1 g、2.5 mmol ) および 2.5 M の aq. NaOH ( 3.2 mmol、7.9 mmol ) に加えた。溶液を RT で 45 h 攪拌し、さらなるアリコートのイソバレルアルデヒド ( 0.57 mL、5.3 mmol ) を加えた。3 日後、EtOAc を加え、生成した混合物を sat. NaHCO<sub>3</sub> で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮した。粗材料を MPLC ( SiO<sub>2</sub>、0~30% アセトン/ヘキサン ) で精製し、続いて分取 HPLC ( C18、0~60%、ACN 中 0.1% TFA / 水中 0.1% TFA ) で精製することによって、その TFA 塩として化合物 62 を得た。<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.76 (br. s., 1H), 6.89 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.25 (t, J=7.0 Hz, 1H), 6.07 (br. s., 1H), 3.79 (d, J=5.9 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.02 - 3.21 (m, 3H), 2.87 (d, J=16.9 Hz, 1H), 2.53 - 2.80 (m, 4H), 2.11 (d, J=17.4 Hz, 1H), 2.03 (td, J=13.8, 4.8 Hz, 1H), 1.64 - 1.75 (m, 1H), 1.54 - 1.63 (m, 1H), 1.35 - 1.47 (m, 1H), 1.15 (d, J=12.1 Hz, 1H), 0.77 - 0.88 (m, 1H), 0.62 - 0.71 (m, 1H), 0.60 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.53 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.44 - 0.51 (m, 1H), 0.35 - 0.43 (m, 1H), 0.14 - 0.28 (m, 2H). LC/MS、m/z = 410 [M+H]<sup>+</sup> (計算値: 409)。

10

## 【0636】

化合物 62 ( 600 mg、1.5 mmol ) の MeOH ( 30 mL ) 中粗溶液に、10% Pd/C ( 90 mg ) を慎重に加えた。溶液を真空排気し、1 atm の H<sub>2</sub> を 3 回充填し、この後、1 atm の H<sub>2</sub> 下、RT で 66 h これを攪拌した。セライトを介して濾過し、続いて濃縮することによって、透明な油として、600 mg の化合物 63 を生成し、これを、それに続くステップで精製なしに使用した。LC/MS、m/z = 412 [M+H]<sup>+</sup> (計算値: 411)。

20

## 【0637】

BBr<sub>3</sub> の DCM ( 5.8 mL、5.8 mmol ) 中 1 M 溶液を、DCM ( 2 mL ) 中化合物 63 ( 600 mmol、1.5 mmol ) にゆっくりと加えた。溶液を RT で 75 min 攪拌し、次いで MeOH ( 23.1 mmol ) 中 7 M NH<sub>3</sub> ( 3.3 mL ) でゆっくりとクエンチした。生成した塩を濾別し、濾液を MPLC ( SiO<sub>2</sub>、0~20% ( 10% NH<sub>4</sub>OH / MeOH ) / DCM ) で精製し、続いて分取 HPLC ( C18、0~60%、ACN 中 0.1% TFA / 水中 0.1% TFA ) で精製することによって、その TFA 塩として化合物 64 を得た。<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.29 (s, 1H), 8.87 (br. s., 1H), 6.91 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.57 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.82 (d, J=5.7 Hz, 1H), 3.33-3.26 (m, 1H), 3.22 (d, J=19.6 Hz, 1H), 3.04 (dd, J=23.5, 12.1 Hz, 1H), 2.90 (d, J=13.6 Hz, 2H), 2.85-2.74 (m, 1H), 2.67 (d, J=13.6 Hz, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.40-2.21 (m, 2H), 2.05 (dd, J=13.6, 6.2 Hz, 1H), 1.59-1.47 (m, 1H), 1.42-1.30 (m, 2H), 1.21 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.06-0.88 (m, 3H), 0.81-0.70 (m, 7H), 0.67-0.59 (m, 1H), 0.59-0.51 (m, 1H), 0.45-0.31 (m, 2H). LC/MS、m/z = 398 [M+H]<sup>+</sup> (計算値: 397)。

30

## 【0638】

同様の方式で、以下の化合物を調製した：

40

( 4bR, 7S, 8aS, 9R ) - 7 - (シクロペンチルメチル) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ) フェナントレン - 6 (7H) - オン (TFA 塩) (化合物 65) : <sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.29 (br. s., 1H), 8.86 (br. s., 1H), 6.90 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.62 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.57 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.83 (d, J=5.9 Hz, 1H), 3.33-3.17 (m, 2H), 3.04 (dd, J=19.8, 6.2 Hz, 1H), 2.96-2.87 (m, 2H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.67 (d, J=13.6 Hz, 2H), 2.39-2.20 (m, 2H), 2.08 (dd, J=13.6, 6.2 Hz, 1H), 1.72-1.25 (m, 9H), 1.21 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.05-0.74 (m, 4H), 0.67-0.59 (m, 1H), 0.59-0.50 (m, 1H), 0.46-0.38 (m, 1H), 0.38-0.29 (m, 1H). LC/MS, m/z = 410 [M+H]<sup>+</sup> (計算値: 409) ;

50

(4bR, 7S, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 7 - (2 - メチルブチル) - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7H) - オン (TFA塩) (化合物66) :  $^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.98-8.87 (m, 1H), 6.98 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.64 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.38 (br. s., 1H), 3.90 (t, J=5.7 Hz, 1H), 3.32-3.07 (m, 3H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.91-2.70 (m, 3H), 2.46-2.27 (m, 2H), 2.08 (td, J=14.0, 6.4 Hz, 1H), 1.59 (dt, J=13.6, 6.6 Hz, 1H), 1.48-1.38 (m, 1H), 1.38-1.14 (m, 4H), 1.06 (d, J=7.3 Hz, 2H), 0.84-0.73 (m, 7H), 0.72-0.66 (m, 1H), 0.66-0.54 (m, 2H), 0.54-0.45 (m, 1H), 0.45-0.37 (m, 1H). LC / MS, m / z = 398 [M + H] $^+$  (計算値: 397);

10

(4bR, 7S, 8aS, 9R) - 7 - ブチル - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7H) - オン (TFA塩) (化合物67) :  $^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 9.36 (s, 1H), 8.93 (br. s., 1H), 6.98 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.64 (dd, J=8.1, 2.2 Hz, 1H), 6.34 (s, 2H), 3.89 (d, J=5.5 Hz, 1H), 3.33-3.20 (m, 2H), 3.11 (dd, J=18.5, 5.9 Hz, 1H), 2.98 (d, J=13.6 Hz, 2H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.78-2.69 (m, 2H), 2.45-2.28 (m, 2H), 2.11 (dd, J=13.8, 6.1 Hz, 1H), 1.57 (td, J=13.3, 7.4 Hz, 1H), 1.42 (t, J=13.3 Hz, 1H), 1.33-1.01 (m, 7H), 0.90-0.84 (m, 1H), 0.81 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.74-0.65 (m, 1H), 0.65-0.57 (m, 1H), 0.54-0.45 (m, 1H), 0.44-0.36 (m, 1H). LC / MS, m / z = 384 [M + H] $^+$  (計算値: 383);

20

(4bR, 7S, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 7 - ネオペンチル - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7H) - オン (TFA塩) (化合物68)  $^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 9.37 (br. s., 1H), 8.92 (br. s., 1H), 6.98 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.70 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.64 (dd, J=8.1, 2.2 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.90 (d, J=5.7 Hz, 1H), 3.40-3.32 (m, 1H), 3.29 (d, J=19.6 Hz, 1H), 3.14-2.96 (m, 3H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.81-2.72 (m, 2H), 2.47-2.30 (m, 2H), 2.09 (dd, J=13.6, 6.4 Hz, 1H), 1.95 (dd, J=14.0, 4.7 Hz, 1H), 1.52 (t, J=13.3 Hz, 1H), 1.28 (d, J=11.9 Hz, 1H), 1.12-1.00 (m, 1H), 0.80 (s, 9H), 0.74-0.58 (m, 2H), 0.54-0.37 (m, 3H). LC / MS, m / z = 398 [M + H] $^+$  (計算値: 397);

30

(4bR, 7S, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 7 - イソブチル - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7H) - オン (TFA塩) (化合物69)  $^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 9.29 (s, 1H), 8.85 (br. s., 1H), 6.91 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.57 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.83 (d, J=5.9 Hz, 1H), 3.33-3.25 (m, 1H), 3.22 (d, J=19.6 Hz, 1H), 3.04 (dd, J=22.0, 8.1 Hz, 1H), 2.96-2.87 (m, 2H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.39-2.21 (m, 2H), 2.02 (dd, J=13.8, 6.3 Hz, 1H), 1.48-1.28 (m, 3H), 1.21 (d, J=12.8 Hz, 1H), 1.06-0.94 (m, 1H), 0.73 (d, J=2.6 Hz, 3H), 0.72 (d, J=2.9 Hz, 3H), 0.68-0.58 (m, 2H), 0.59-0.51 (m, 1H), 0.47-0.38 (m, 1H), 0.38-0.30 (m, 1H). LC / MS, m / z = 384 [M + H] $^+$  (計算値: 383);

40

(4bR, 7S, 8aS, 9R) - 7 - (シクロヘキシルメチル) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7H) - オン (TFA塩) (化合物70) :  $^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 9.29 (br. s., 1H), 8.86 (br. s., 1H), 6.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.57 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.84 (d, J=5.9 Hz, 1H), 3.32-3.17 (m, 2H), 3.05 (dd, J=22.2, 7.9 Hz, 1H), 2.97-2.86 (m, 2H), 2.84-2.70 (m, 2H), 2.67 (d, J=13.9 Hz, 1H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.03 (dd, J=13.6, 6.2 Hz, 1H), 1.70-1.37 (m, 6H), 1.31 (t, J=13.2 Hz, 1H), 1.21 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.14-0.94 (m, 5H), 0.79-0.68 (m, 1H), 0.68-0.51 (m, 4H)

50



), 0.47-0.38 (m, 1H), 0.38-0.29 (m, 1H). LC / MS, m / z = 424 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 423);

(4bR, 7S, 8aS, 9R) - 7 - ベンジル - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a - ジヒドロキシ - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6(7H) - オン(TFA塩)(化合物71) <sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.33 (br. s., 1H), 8.80 (br. s., 1H), 7.20-7.13 (m, 2H), 7.13-7.03 (m, 3H), 6.92 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.59 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.76 (d, J=5.9 Hz, 1H), 3.30-3.16 (m, 2H), 3.05-2.94 (m, 4H), 2.88 (d, J=10.8 Hz, 1H), 2.81-2.70 (m, 2H), 2.39-2.20 (m, 2H), 1.98 (dd, J=14.7, 10.1 Hz, 1H), 1.84 (dd, J=13.6, 5.7 Hz, 1H), 1.42 (t, J=13.1 Hz, 1H), 1.22 (d, J=12.3 Hz, 1H), 1.01-0.90 (m, 1H), 0.63-0.54 (m, 1H), 0.54-0.44 (m, 1H), 0.42-0.34 (m, 1H), 0.34-0.25 (m, 1H). LC / MS, m / z = 418 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 417);

(4bS, 7S, 8aR, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 7 - イソプロピル - 3 - メトキシ - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6(7H) - オン(TFA塩)(化合物72): <sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.05 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.69-6.76 (m, 1H), 4.05 (br. s., 1H), 3.67 (s, 3H), 3.30 (d, J=12.7 Hz, 1H), 2.95-3.12 (m, 3H), 2.48-2.61 (m, 3H), 2.28-2.39 (m, 1H), 1.81-2.10 (m, 3H), 1.67 (d, J=14.3 Hz, 1H), 1.00-1.25 (m, 2H), 0.76 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.69 (d, J=7.0 Hz, 2H), 0.64-0.72 (m, 2H), 0.34-0.53 (m, 5H). LC / MS, m / z = 368.3 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 367.5);

(4bS, 7S, 8aR, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3 - ヒドロキシ - 7 - イソプロピル - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6(7H) - オン(TFA塩)(化合物73): <sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 6.95 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.66-6.71 (m, 1H), 6.54-6.62 (m, 1H), 4.03 (br. s., 1H), 3.24-3.34 (m, 1H), 3.11-3.18 (m, 1H), 2.95-3.08 (m, 4H), 2.45-2.61 (m, 3H), 2.26-2.37 (m, 1H), 1.88-2.08 (m, 3H), 1.63 (d, J=13.8 Hz, 1H), 1.14-1.29 (m, 1H), 1.00-1.11 (m, 1H), 0.64-0.80 (m, 5H), 0.52 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.35-0.44 (m, 2H). LC / MS, m / z = 354.1 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 353.5); および

(4bS, 7R, 8aR, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3 - ヒドロキシ - 7 - イソプロピル - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6(7H) - オン(TFA塩)(化合物74): <sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 6.98 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.61 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.07 (br. s., 1H), 3.25-3.29 (m, 1H), 3.15-3.22 (m, 3H), 2.74-2.89 (m, 2H), 2.50-2.70 (m, 3H), 2.37-2.47 (m, 1H), 1.92-2.12 (m, 4H), 1.37 (d, J=14.7 Hz, 1H), 1.02 (d, J=6.6 Hz, 1H), 0.89 (t, J=7.5 Hz, 6H), 0.59-0.74 (m, 2H), 0.29-0.43 (m, 2H). LC / MS, m / z = 354.1 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 353.5);

(4bS, 7S, 8aR, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3 - ヒドロキシ - 7 - イソペンチル - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6(7H) - オン(TFA塩)(化合物104): <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.43 (br. s., 0.7H), 9.34 (br. s., 0.3H), 9.31-9.21 (m, 1H), 6.95-6.85 (m, 1H), 6.64 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.56 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.97 (br. s., 0.7H), 3.85 (br. s., 0.3H), 3.42-3.32 (m, 0.6H), 3.29-2.83 (m, 6H), 2.71-2.47 (m, 2H), 2.41-2.24 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 0.5H), 2.02-1.81 (m, 2H), 1.55 (d, J=13.4 Hz, 1H), 1.51-1.41 (m, 1H), 1.41-1.28 (m, 1H), 1.10-0.83 (m, 5H), 0.83-0.76 (m, 1H), 0.74 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.72 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.65-0.53 (m, 2H), 0.40-0.25 (m, 2H). LC / MS, m / z = 382.4 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 381.55);

(4bS, 7S, 8aR, 9R) - 7 - (シクロペンチルメチル) - 11 - (シクロプロ

10

20

30

40

50

ロピルメチル) - 3 - ヒドロキシ - 8 , 8 a , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン (T F A 塩) (化合物 105) :  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 9.37 (br. s., 0.7H), 9.31-9.23 (m, 1.3H), 6.94-6.86 (m, 1H), 6.64 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.56 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.98 (br. s., 0.7H), 3.84 (br. s., 0.3H), 3.43-3.33 (m, 0.7H), 3.33-2.82 (m, 7H), 2.76-2.58 (m, 1.7H), 2.56-2.46 (m, 1H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 0.6H), 2.08-1.87 (m, 2H), 1.73-1.30 (m, 10H), 1.10-0.74 (m, 6H), 0.68-0.53 (m, 2H), 0.41-0.26 (m, 2H). LC / MS, m / z = 394 . 4 [ M + H ]  $^+$  (計算値 : 393 . 56) ;

(4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 7 - イソペンチル - 11 - メチル - 8 , 8 a , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン (T F A 塩) (化合物 106) :  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 9.37 (s, 1H), 9.24 (br. s., 1H), 6.99 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.64 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.54 (d, J=5.7 Hz, 1H), 3.29 (d, J=19.8 Hz, 1H), 3.08 (dd, J=19.8, 6.4 Hz, 1H), 3.00 (d, J=12.3 Hz, 1H), 2.96 (d, J=13.9 Hz, 1H), 2.83 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.73 (d, J=13.9 Hz, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.03 (dd, J=13.6, 6.2 Hz, 1H), 1.61-1.49 (m, 1H), 1.48-1.35 (m, 2H), 1.27 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.11-0.92 (m, 2H), 0.88-0.82 (m, 1H), 0.80 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.78 (d, J=6.6 Hz, 3H). LC / MS, m / z = 358 . 2 [ M + H ]  $^+$  (計算値 : 357 . 49) ; および

(4 b S , 7 S , 8 a R , 9 R) - 7 - (シクロペンチルメチル) - 3 - ヒドロキシ - 11 - メチル - 8 , 8 a , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン (T F A 塩) (化合物 107) :  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 9.37 (br. s., 1H), 9.24 (br. s., 1H), 6.99 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.63 (dd, J=8.1, 2.2 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.54 (d, J=5.9 Hz, 1H), 3.29 (d, J=19.8 Hz, 1H), 3.13-3.01 (m, 2H), 2.97 (d, J=13.9 Hz, 1H), 2.83 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.79-2.65 (m, 2H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.37-2.24 (m, 1H), 2.06 (dd, J=13.6, 6.2 Hz, 1H), 1.78-1.32 (m, 9H), 1.27 (d, J=12.8 Hz, 1H), 1.05-0.75 (m, 3H). LC / MS, m / z = 370 . 4 [ M + H ]  $^+$  (計算値 : 369 . 5) .

#### 【実施例 21】

#### 【0639】

実施例 6 および 7 に記載されている方式と同様の方式で、以下の化合物を調製した :

(2 - ((4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)アセチル) - L - アラニン (T F A 塩) (化合物 75) :  $^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8.22 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.69 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H), 4.39-4.25 (m, 1H), 3.57 (d, J=5.9 Hz, 1H), 3.43-3.33 (m, 2H), 3.15 (d, J=14.1 Hz, 2H), 3.09 (dd, J=12.8, 4.2 Hz, 1H), 2.97-2.88 (m, 4H), 2.77-2.63 (m, 1H), 2.62-2.45 (m, 2H), 2.11 (dd, J=13.8, 6.3 Hz, 1H), 1.88 (dd, J=15.2, 7.7 Hz, 1H), 1.77-1.64 (m, 1H), 1.45-1.37 (m, 1H), 1.36 (d, J=7.5 Hz, 3H). LC / MS, m / z = 417 . 2 [ M + H ]  $^+$  (計算値 : 416 . 47) ;

(4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 11 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 2 - (ピペリジン - 1 - イル)エチル) - 8 , 8 a , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン (T F A 塩) (化合物 76) :  $^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.16 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.84 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.59 (d, J=6.2 Hz, 1H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.49-3.33 (m, 6H), 3.19 (s, 2H), 3.10 (dd, J=12.7, 4.3 Hz, 1H), 2.98 (d, J=13.6 Hz, 1H), 2.95-2.90 (m, 3H), 2.76 (dd, J=16.4, 6.9 Hz, 1H), 2.72-2.63 (m, 1H), 2.62-2.50 (m, 1H), 2.09 (dd, J=13.6, 6.2 Hz, 1H), 1.90 (dd, J=16.5, 5.7 Hz, 1H), 1.75-1.57 (m, 4H), 1.57-1.38 (m, 4H). LC / MS, m

10

20

30

40

50

/ z = 4 2 7 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 4 2 6 . 6 ) ;

( 4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R ) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 1 1 - メチル - 7 - ( 2 - オキソ - 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エチル ) - 8 , 8 a , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 6 ( 7 H ) - オン ( T F A 塩 ) ( 化合物 7 7 ) : <sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.16 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.60 (d, J=6.2 Hz, 1H), 3.47 (d, J=6.8 Hz, 2H), 3.45-3.33 (m, 5H), 3.27-3.16 (m, 2H), 3.10 (dd, J=12.5, 4.4 Hz, 1H), 2.98 (d, J=13.9 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.74-2.61 (m, 2H), 2.61-2.49 (m, 1H), 2.10 (dd, J=13.8, 6.1 Hz, 1H), 2.00-1.81 (m, 5H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.50-1.39 (m, 1H). L C / M S , m / z = 4 1 3 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 4 1 2 . 5 ) ;

( 4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R ) - 8 a - ヒドロキシ - 7 - ( 2 - ( 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) - 2 - オキソエチル ) - 3 - メトキシ - 1 1 - メチル - 8 , 8 a , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 6 ( 7 H ) - オン ( T F A 塩 ) ( 化合物 7 8 ) : <sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.16 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.93-6.88 (m, 1H), 6.84 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1H), 4.11-3.91 (m, 1H), 3.88-3.68 (m, 5H), 3.59 (d, J=6.2 Hz, 1H), 3.52-3.33 (m, 2H), 3.28-3.01 (m, 5H), 2.98 (d, J=13.6 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.73-2.62 (m, 1H), 2.62-2.49 (m, 1H), 2.14-2.03 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.58-1.31 (m, 3H). L C / M S , m / z = 4 4 3 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 4 4 2 . 6 ) ;

( 4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R ) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 1 1 - メチル - 7 - ( 2 - モルホリノ - 2 - オキソエチル ) - 8 , 8 a , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 6 ( 7 H ) - オン ( T F A 塩 ) ( 化合物 7 9 ) : <sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.16 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.69-3.57 (m, 5H), 3.57-3.37 (m, 6H), 3.27-3.16 (m, 2H), 3.11 (dd, J=12.8, 4.2 Hz, 1H), 2.98 (d, J=13.6 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.80-2.64 (m, 2H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.09 (dd, J=13.8, 6.1 Hz, 1H), 1.91 (dd, J=16.4, 5.6 Hz, 1H), 1.79-1.63 (m, 1H), 1.51-1.37 (m, 1H). L C / M S , m / z = 4 2 9 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 4 2 8 . 5 ) ;

( 4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R ) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 1 1 - メチル - 7 - ( 2 - オキソ - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) エチル ) - 8 , 8 a , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 6 ( 7 H ) - オン ( T F A 塩 ) ( 化合物 8 0 ) : <sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.06 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.57 (d, J=6.2 Hz, 1H), 3.55-3.33 (m, 6H), 3.26-3.13 (m, 2H), 3.09 (dd, J=12.7, 4.3 Hz, 1H), 2.93 (s, 4H), 2.78 (dd, J=16.5, 6.8 Hz, 1H), 2.74-2.63 (m, 1H), 2.61-2.47 (m, 1H), 2.08 (dd, J=13.8, 6.1 Hz, 1H), 1.91 (dd, J=16.5, 5.9 Hz, 1H), 1.78-1.68 (m, 1H), -1.68-1.44 (m, 6H), 1.43-1.34 (m, 1H). L C / M S , m / z = 4 1 3 . 4 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 4 1 2 . 5 ) ;

( 4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R ) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 7 - ( 2 - ( 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) - 2 - オキソエチル ) - 1 1 - メチル - 8 , 8 a , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 6 ( 7 H ) - オン ( 化合物 8 1 ) : <sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.13 (br. s., 1H), 6.91 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.68-6.57 (m, 1H), 6.55-6.47 (m, 1H), 4.87-4.72 (m, 1H), 4.69 (t, J=4.6 Hz, 1H), 3.95-3.75 (m, 1H), 3.70-3.50 (m, 2H), 3.44-3.35 (m, 1H), 3.14-3.00 (m, 2H), 3.00-2.70 (m, 3H), 2.70-2.54 (br s, 3H), 2.42-2.25 (m, 3H), 2.20-2.06 (m, 1H), 2.02-1.85 (m, 1H), 1.85-1.56 (m, 4H), 1.52-1.40 (m, 1H), 1.36-1.09 (m, 3H), 1.02 (d, J=11.9 Hz, 1H). L C / M S , m / z = 4 2 9 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 4 2 8 . 5 ) ;

10

20

30

40

50

2 - ( ( 4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R ) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 1 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 7 - イル ) - N - イソブチルアセトアミド ( 化合物 8 2 ) : <sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.14 (br. s., 1H), 7.67 (t, J=5.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.62 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.57-6.49 (m, 1H), 4.79 (br. s., 1H), 3.25-3.14 (m, 1H), 3.07 (d, J=18.3 Hz, 1H), 2.93 (d, J=13.4 Hz, 1H), 2.84-2.73 (m, 3H), 2.65 (d, J=13.4 Hz, 2H), 2.42-2.24 (m, 5H), 2.20-2.04 (m, 1H), 2.01-1.84 (m, 1H), 1.84-1.69 (m, 1H), 1.61 (s, 2H), 1.47-1.33 (m, 1H), 1.10-0.93 (m, 1H), 0.81 (s, 3H), 0.79 (s, 3H). LC / MS, m / z = 4 0 1 . 4 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 4 0 0 . 5 ) ;

10

N - ベンジル - 2 - ( ( 4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R ) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 1 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 7 - イル ) アセトアミド ( T F A 塩 ) ( 化合物 8 3 ) : <sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.33 (br s, 1H), 7.28 (d, J=5.7 Hz, 4H), 7.06 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.69 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.24-4.42 (m, 2H), 3.56 (d, J=6.2 Hz, 1H), 3.45-3.33 (m, 3H), 3.23-3.06 (m, 3H), 2.96-2.89 (m, 4H), 2.77-2.64 (m, 1H), 2.61-2.47 (m, 2H), 2.05 (dd, J=13.6, 6.2 Hz, 1H), 1.90 (dd, J=15.3, 6.5 Hz, 1H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.48-1.33 (m, 1H). LC / MS, m / z = 4 3 5 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 4 3 4 . 5 3 ) ; および

N - ( シクロプロピルメチル ) - 2 - ( ( 4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R ) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 1 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 7 - イル ) アセトアミド ( T F A 塩 ) ( 化合物 8 4 ) : <sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.37 (s, 1H), 9.24 (br s, 1H), 7.79 (t, J=5.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.56 (d, J=5.9 Hz, 1H), 3.33-3.21 (m, 2 H), 3.09-2.94 (m, 3H), 2.92-2.85 (m, 2H), 2.82 (d, J=5.1 Hz, 3H), 2.76 (d, J=13.6 Hz, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 2H), 1.98 (dd, J=13.6, 6.4 Hz, 1H), 1.63 (dd, J=15.0, 6.8 Hz, 1H), 1.54-1.40 (m, 1H), 1.28 (d, J=13.2 Hz, 1H), 0.90-0.74 (m, 1H), 0.43-0.30 (m, 2H), 0.17-0.04 (m, 2H). LC / MS, m / z = 3 9 9 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 3 9 8 . 5 ) 。

20

30

【 0 6 4 0 】

前述の実施例では、以下の略語が使用されている :

【 0 6 4 1 】

【表 5】

Ac	アセチル
ACN	アセトニトリル
AcOH	酢酸
Ac <sub>2</sub> O	無水酢酸
aq.	水性の
atm	気圧
Bn	ベンジル
Boc	<i>tert</i> -ブトキシカルボニル
°C	摂氏度
conc.	濃縮
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン
DCE	1,2-ジクロロエタン
DCM	ジクロロメタン
DIBAL	水素化ジイソブチルアルミニウム
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
Et <sub>2</sub> O	ジエチルエーテル
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
h	時間
HATU	2-(7-アザ-1 <i>H</i> -ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー
MeOH	メタノール
min	分(間)
MPLC	中圧液体クロマトグラフィー
NaHMDS	ヘキサメチルジシラザンナトリウム
Pd/C	パラジウム担持炭素
Pd(Ph <sub>3</sub> P) <sub>4</sub>	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)
psi	ポンド毎平方インチ
PTSA	<i>p</i> -トルエンスルホン酸
RT	室温
satd.	飽和した
TBDPS	<i>tert</i> -ブチルジフェニルシリル
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン

10

20

30

40

## 【 0 6 4 2 】

以下の表は、 $\mu$ -および  $\delta$ -オピオイド受容体における本発明の例示的化合物の結合および活性応答の効力についての結果を提供している。表3において、本発明のある化合物の $\mu$ -および  $\delta$ -オピオイド受容体への結合親和力は、上に記載のように決定した。表4において、本発明のある化合物の $\mu$ -および  $\delta$ -オピオイド受容体に対する活性応答は、HEK-293細胞を使用して、機能アッセイに対して上に記載されているように決定された。表5において、本発明のある化合物の $\mu$ -および  $\delta$ -オピオイド受容体に対する活性応答は、U-2 OS細胞を使用して上に記載のように求めることができた。

## 【 0 6 4 3 】

【表 6】

表3  
結合親和力

化合物番号	オピオイド受容体 $K_i$ (nM) [平均 $\pm$ SEM]	
	$\kappa$	$\mu$
<b>1</b>	407.78 $\pm$ 34.14	
<b>8</b>	260.85 $\pm$ 97.28	
<b>9</b>	0.97 $\pm$ 0.19	6.18 $\pm$ 0.76
<b>10</b>	> 20000	
<b>12</b>	3410.66 $\pm$ 537.83	
<b>13</b>	> 20000	
<b>15</b>	190.65 $\pm$ 45.81	
<b>16</b>	> 20000	
<b>17</b>	128.06 $\pm$ 18.10	
<b>18</b>	15905.72	
<b>19</b>	145.53 $\pm$ 29.67	
<b>24</b>	249.2 $\pm$ 104.2	668.0 $\pm$ 118.5
<b>46</b>	394.2 $\pm$ 85.2	591.0 $\pm$ 80.3
<b>48</b>	65.3 $\pm$ 4.49	222.8 $\pm$ 32.5
<b>49</b>	324.4 $\pm$ 48.0	1959 $\pm$ 638.1
<b>72</b>	82.9 $\pm$ 1.96	476.0 $\pm$ 117.8
<b>73</b>	0.32 $\pm$ 0.11	1.98 $\pm$ 0.44
<b>74</b>	0.33 $\pm$ 0.041	7.42 $\pm$ 2.25

10

20

30

40

50

【 0 6 4 4 】

【表 7】

表4  
活性応答

化合物番号	オピオイド受容体 (HEK-293細胞)			
	μ		κ	
	EC <sub>50</sub> (nM)  平均 ± SEM	E <sub>max</sub> (%)	EC <sub>50</sub> (nM)  平均 ± SEM	E <sub>max</sub> (%)
1	3397.92±584.13	59.33±3.38	5114.25 ± 1261.73	72.00 ± 3.21
8	702.68±72.01	59.67±8.69	4435.58 ± 678.77	66.67 ± 6.84
9	>200000	-1.00±0.00	17.30 ± 3.73	40.75 ± 1.93
10	14670.57 ± 1534.34	16.00±2.65		
12	>200000	-		
13	4604.07 ± 471.18	66.00±2.65		
15	43.75 ± 14.65	36.25±3.75	220.91 ± 59.35	36.00 ± 2.00
16	6770.22 ± 1369.30	28.67 ± 1.86		
17	>200000	0.00 ± 0.58	>200000	-
18	2749.52 ± 220.89	50.00 ± 1.53		
19	49.72 ± 7.48	37.50±3.93	201.13 ± 25.95	41.33±2.85
42	>200000	5.50		
43	>200000	0.00		

10

20

30

40



<b>48</b>	463.0±32.6	139.0±3.21	362.3±36.6	70.3±6.94
<b>54</b>	14.2±3.39	25.0±2.04	5.02±0.14	34.3±0.67
<b>64</b>	>200000	1.00	4.30±1.55	33.0±1.73
<b>72</b>	212 ±48.8	100.7±5.55	1052±192.8	69.3±6.77
<b>73</b>	2.85±0.60	53.2±5.71	6.07±1.92	61.0±8.62
<b>74</b>	2.31±0.60	90.3±3.84	3.52±1.00	34.0±5.86
<b>82</b>	2331±199.6	67.8±4.01		
<b>83</b>	456.5±36.7	75.0±5.51		
<b>84</b>	1258±301.1	57.7±2.73		

10

20

【 0 6 4 5 】

【表 8】

表5  
活性応答

化合物番号	オピオイド受容体 (U-2 OS細胞)			
	μ		κ	
	EC <sub>50</sub> (nM) [平均 ± SEM]	E <sub>max</sub> (%)	EC <sub>50</sub> (nM) [平均 ± SEM]	E <sub>max</sub> (%)
23	2102±735.1	15.7±3.71	5560±480.7	90.0±1.00
24	463.0±120.9	43.2±7.97	317.1±21.1	102.0±5.86
25	578.2±91.8	36.0±3.51	876.5±18.8	105.7±3.28
26	7112±632.8	31.0±2.08	7213±437.5	104.0±2.52
27	>200000	8.00±2.12	24.7±3.18	92.7±3.18
28	>200000	2.50	27.1±3.29	86.7±2.40
29	>200000	7.25±1.89	14.6±1.86	98.7±5.21
30	9.61±0.83	51.0±2.65	1.61±0.12	97.7±3.18
31	9.65±0.22	73.7±2.60	2.59±0.14	90.7±6.57
32	18.6±8.05	11.3±0.88	17.5±2.66	113.0±3.61
33	>200000	2.50	36.1±3.14	52.0±4.93
34	>200000	6.33±2.19	12.6±2.04	100.7±3.33
35	>200000	2.00	13.6±1.04	85.7±2.40

10

20

30

40

<b>36</b>	12.7±2.92	20.3±0.33	4.28±0.60	99.0±4.73
<b>37</b>	>200000	6.00±1.53	42.1±7.56	71.3±5.70
<b>38</b>	10.3±1.72	40.3±1.45	2.30±0.25	95.3±5.21
<b>46</b>	408.7±88.5	68.7±4.10	1016±110.1	109.3±4.84
<b>48</b>	38.6±2.85	98.0±2.65	225.1±20.1	118.7±4.91
<b>49</b>			1282±159.6	108.0±5.57
<b>50</b>	147.8±10.4	101.7±1.67	7896±706.9	74.0±5.29
<b>54</b>	1.81±0.57	26.3±2.33	4.82±0.71	88.2±2.53
<b>58</b>	787.3±242.1	43.7±3.93	838.8±9.90	96.0±6.35
<b>59</b>	11549±902.8	100.0±4.62	>200000	59.0±1.53
<b>60</b>			14890±1323	84.3±0.67
<b>61</b>	466.1±81.0	77.3±2.03	963.2±83.0	90.0±10.0
<b>62</b>	>200000	27.5	3067±233.4	62.7±4.37
<b>64</b>	>200000	7.50	4.71±0.12	87.3±2.60
<b>65</b>	>200000	4.00	2.57±0.24	101.0±5.51
<b>66</b>	>200000	2.50	7.57±1.14	101.7±1.33
<b>67</b>	>200000	2.00	3.00±0.12	101.0±1.73
<b>68</b>	>200000	3.00	20.5±0.40	69.0±3.21

10

20

30

40

69	>200000	2.00	9.52±1.41	95.2±1.89
70	>200000	3.50	4.01±0.47	105.5±3.80
71	6.76±1.73	17.7±0.88	5.60±0.72	109.0±5.45
72	269.7±48.2	60.0±6.00	302.8±40.4	102.0±2.52
73	0.84±0.13	28.3±4.06	1.92±0.28	100.7±3.38
74	3.66±0.82	46.0±11.0	1.42±0.15	91.3±3.76
75	1153±102.8	95.0±1.53	16592±1193	66.7±1.20
76	16697±2272	61.7±1.86	>200000	47.7±2.19
77	17630±3649	77.0±2.08	>200000	49.0±9.45
78	10398±4813	36.7±9.17	>200000	53.3±1.45
79	11657±3625	60.0±10.2	>200000	51.0±0.58
80	580.8±22.1	74.0±0.58	1198±114.1	43.0±1.73
81	1005±276.2	84.3±3.84	6508±1194	34.0±2.65

10

20

30

## 【0646】

表3～5のインビトロ試験結果は、本発明の代表的化合物がオピオイド受容体に対して結合親和力を有し、これらの化合物は、部分的アゴニストからフルアゴニストまでのアゴニストとしてこれらの受容体を活性化することを示している。したがって、本発明の化合物は、1種または複数のオピオイド受容体の活性化に応答する状態、特に疼痛を治療するのに有用であることが予期される。

40

## 【0647】

ここまで本発明を完全に記載してきたが、当業者であれば、本発明は、本発明またはその任意の実施形態の範囲に影響を及ぼすことなく、広い、および同等の範囲の条件、配合および他のパラメーターで実施することができることを理解されたい。

## 【0648】

本発明の他の実施形態は、本明細書中に開示されている本発明の明細および実施を考察

50

することによって、当業者には明白となろう。本明細書および実施例は、例示的なものにすぎないとみなし、本発明の実際の範囲および趣旨は、以下の特許請求の範囲により示されるものとする。

【0649】

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

【手続補正書】

【提出日】平成27年8月24日(2015.8.24)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

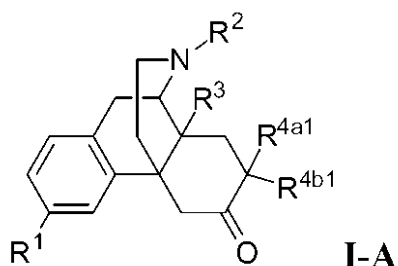
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I - A を有する化合物：

【化102】



(式中、

R<sup>1</sup> は、水素、OH、ハロ、シアノ、カルボキシ、もしくはアミノカルボニルであるか、またはアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、もしくはアルキニルオキシ（これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニル）からなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されており、前記アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または3つの、独立して選択されるR<sup>1</sup>基で場合によって置換されている）であるか、または-O-PG（式中、PGはヒドロキシル保護基である）であり、

R<sup>2</sup> は、

(a) 水素もしくはカルボキサミドであるか、または

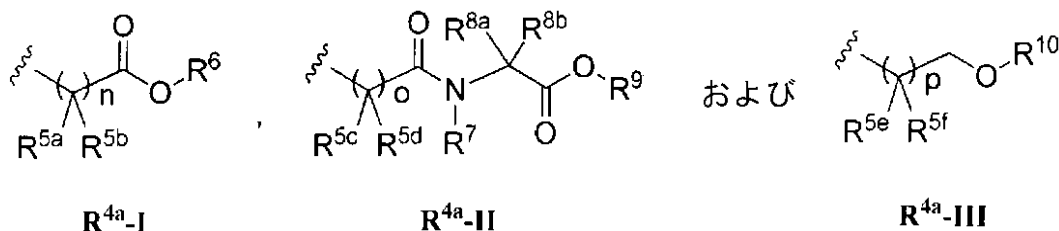
(b) アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル、（ヘテロシクロ）アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、（アリールアルコキシ）カルボニル、または（ヘテロアリールアルコキシ）カルボニルであり、これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニル）からなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されており、前記アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または3つの、独立して選択されるR<sup>1</sup>基で場合によって置換されており、

R<sup>3</sup> は、水素、OH、もしくはハロであるか、またはアルコキシ、アルキルアミノ、もし

くはジアルキルアミノ（これらのうちのいずれかは、ヒドロキシル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されており、前記アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または3つの、独立して選択される $R^{11a}$ 基で場合によって置換されている）であり、

$R^{4a1}$ は、 $C_3 \sim C_6$ アルキル、アリールアルキル、（シクロアルキル）アルキル、 $C_3 \sim C_6$ アルコキシ、アラキルオキシ、 $-N(H)COR^{4c}$ 、 $-CH_2C(=O)N$   
 $R^{4d}R^{4e}$ 、 $-N(H)SO_2R^{4f}$ 、

【化103】



からなる群から選択され、

$R^{4b1}$ は、水素および $R^{4a-I}$ からなる群から選択されるか、または

$R^{4a1}$ および $R^{4b1}$ は一緒になってアルケニルを形成し、

$R^{4c}$ は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリールアルキル、またはアリールであり、これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されており、前記アリールおよびシクロアルキルは、1、2、または3つの、独立して選択される $R^{11a}$ 基で場合によって置換されており、

$R^{4d}$ は、水素であるか、またはアルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、もしくはアリール（これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されており、前記アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または3つの、独立して選択される $R^{11a}$ 基で場合によって置換されている）であり、

$R^{4e}$ は、水素であるか、またはヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、もしくは3つの置換基で場合によって置換されているアルキルであるか、あるいは

$R^{4d}$ および $R^{4e}$ は、これらが結合している窒素原子と一緒に4～8員のヘテロシクロを形成し、前記ヘテロシクロは、アルキル、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アミノカルボニル、アリールアルキル、およびアリールからなる群からそれぞれ独立して選択される1または2つの置換基で場合によって置換されており、前記アルキル、アリールアルキル、およびアリールは、1、2、または3つの、独立して選択される $R^{11a}$ 基で場合によって置換されており、

$R^{4f}$ は、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、またはアリールであり、これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキル

アミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で場合によって置換されており、前記アリールおよびシクロアルキルは、1、2、または 3 つの、独立して選択される  $R^{11a}$  基で場合によって置換されており、

各  $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、および  $R^{5f}$  は、水素およびアルキルからなる群から独立して選択され、

$R^6$  は、水素またはアルキルであり、

$R^7$  は、水素またはアルキルであり、

$R^{8a}$  は、水素であるか、またはアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルケニル)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、アリールアルキル、もしくはヘテロアリールアルキル(これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で場合によって置換されており、前記アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または 3 つの、独立して選択される  $R^{11a}$  基で場合によって置換されている)であり、

$R^{8b}$  は、水素もしくはアルキルであり、前記アルキルは、アルキル、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、およびアミノカルボニルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2、もしくは 3 つの置換基で場合によって置換されているか、または

$R^{8a}$  および  $R^{8b}$  は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって 3 ~ 8 員のシクロアルキルを形成するか、または

$R^7$  および  $R^{8a}$  は、これらが結合している原子と一緒にあって 4 ~ 8 員のヘテロシクロを形成し、前記ヘテロシクロは、アルキル、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、およびアミノカルボニルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1 もしくは 2 つの置換基で場合によって置換されており、

$R^9$  は、水素またはアルキルであり、

$R^{10}$  は、水素であるか、またはアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルケニル)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、アリールアルキル、もしくはヘテロアリールアルキル(これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で場合によって置換されており、前記アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または 3 つの、独立して選択される  $R^{11a}$  基で場合によって置換されている)であり、

各  $R^{11a}$  は、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、およびアルコキシカルボニルからなる群から独立して選択され、

n は、1、2、または 3 であり、

o は、1、2、または 3 であり、

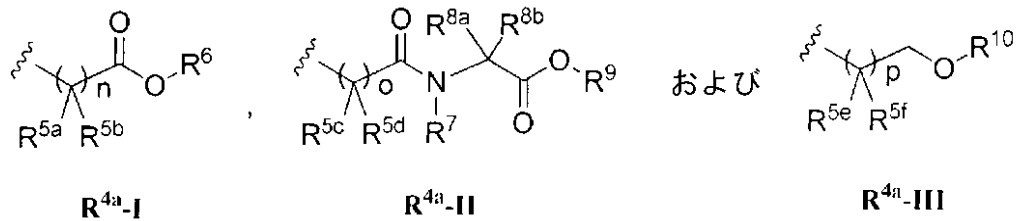
p は、1、2、または 3 である)

または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

$R^{4a1}$  が、

【化 1 0 4】



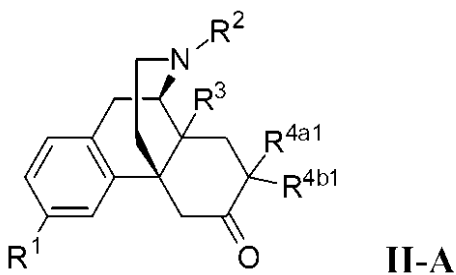
からなる群から選択され、

R<sup>4b1</sup>が、水素およびR<sup>4a</sup>-Iからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項3】

式II-A:

【化 1 0 5】

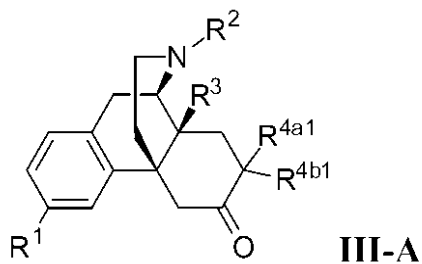


を有する、請求項1または2に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項4】

式III-A:

【化 1 0 6】

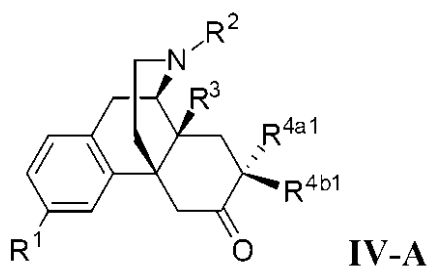


を有する、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項5】

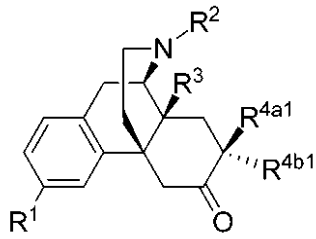
式IV-Aまたは式V-A:

【化 1 0 7】





【化 1 0 8】



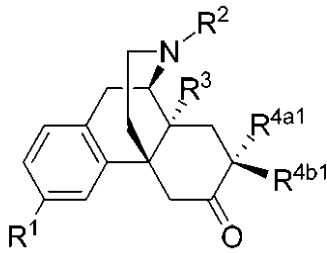
V-A

を有する、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 6】

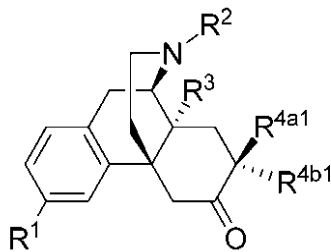
式 VI - A または式 VII - A :

【化 1 0 9】



VI-A

【化 1 1 0】



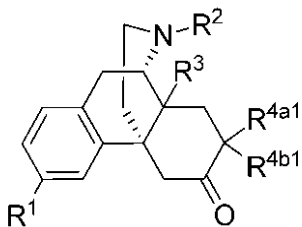
VII-A

を有する、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 7】

式 VIII - A :

【化 1 1 1】



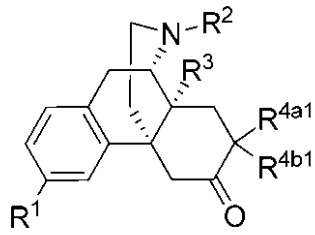
VIII-A

を有する、請求項 1 または 2 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 8】

式 IX - A :

【化 1 1 2】



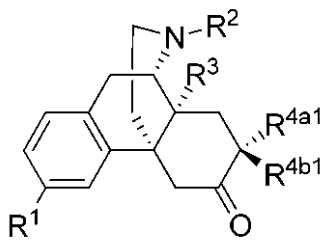
IX-A

を有する、請求項 1、2 および 7 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 9】

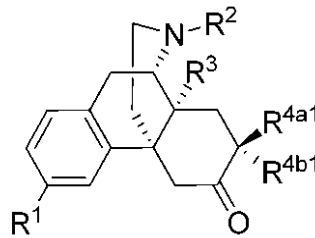
式 X - A または式 X I - A :

【化 1 1 3】



X-A

【化 1 1 4】



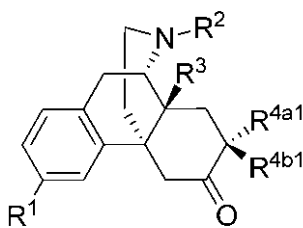
XI-A

を有する、請求項 1、2、7 および 8 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 10】

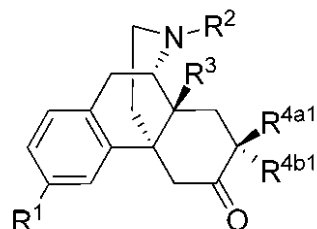
式 X I I - A または式 X I I I - A :

【化 1 1 5】



XII-A

【化 1 1 6】



XIII-A

を有する、請求項 1、2、7 および 8 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 1】

i)  $R^1$  が水素、OH、ハロ、シアノ、カルボキシ、もしくはアミノカルボニルであるか、またはアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、もしくはアルキニルオキシ（これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で場合によって置換されており、前記アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または 3 つの、独立して選択される  $R^{1-1a}$  基で場合によって置換されている）である、または、

ii)  $R^1$  が OH または非置換の  $C_{1-6}$  アルコキシである、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 2】

i)  $R^2$  が水素またはカルボキサミドである、

ii)  $R^2$  が、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル、（ヘテロシクロ）アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、（アリールアルコキシ）カルボニル、または（ヘテロアリールアルコキシ）カルボニルであり、これらのうちのいずれかが、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で場合によって置換されており、前記アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルが、1、2、または 3 つの、独立して選択される  $R^{1-1a}$  基で場合によって置換されている、

iii)  $R^2$  が、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$  アルキル、ハロ、ハロ ( $C_{1-4}$ ) アルキル、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ ( $C_{1-4}$ ) アルキルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-4}$  アルコキシ、および  $C_{1-4}$  アルコキシカルボニルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で場合によって置換されている  $C_{3-7}$  (シクロアルキル) ( $C_{1-4}$ ) アルキルまたは  $C_{3-7}$  (シクロアルケニル) ( $C_{1-4}$ ) アルキルである、

iv)  $R^2$  が、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$  アルキル、ハロ、ハロ ( $C_{1-4}$ ) アルキル、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ ( $C_{1-4}$ ) アルキルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-4}$  アルコキシ、および  $C_{1-4}$  アルコキシカルボニルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で場合によって置換されているシクロプロピル ( $C_{1-4}$ ) アルキル、シクロブチル ( $C_{1-4}$ ) アルキル、シクロペンチル ( $C_{1-4}$ ) アルキル、またはシクロヘキシル ( $C_{1-4}$ ) アルキルである、または、

v)  $R^2$  がシクロプロピルメチルである、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 3】

$R^3$  が水素またはヒドロキシである、請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 4】

i)  $R^{4a1}$  が  $C_3 \sim C_6$  アルキル、アリアルアルキル、(シクロアルキル)アルキル、 $C_3 \sim C_6$  アルコキシ、またはアラルキルオキシである、

ii)  $R^{4a1}$  が  $N(H)COR^{4c}$  である、好ましくは、 $R^{4c}$  がアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリアルアルキル、またはアリアルである、

iii)  $R^{4a1}$  が  $-CH_2C(=O)NR^{4d}R^{4e}$  である、好ましくは、

aa)  $R^{4d}$  および  $R^{4e}$  が、これらが結合している窒素原子と一緒に 4 ~ 8 員のヘテロシクロを形成し、前記ヘテロシクロが、アルキル、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アミノカルボニル、アリアルアルキル、およびアリアルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1 または 2 つの置換基で場合によって置換されており、前記アルキル、アリアルアルキル、およびアリアルが、1、2、または 3 つの、独立して選択される  $R^{11a}$  基で場合によって置換されている、

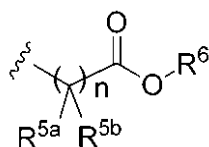
bb)  $R^{4d}$  および  $R^{4e}$  が、これらが結合している窒素原子と一緒に 5 または 6 員のヘテロシクロを形成し、前記ヘテロシクロが、アルキル、アリアルアルキル、およびアリアルからなる群から独立して選択される 1 つの置換基で場合によって置換されており、前記アルキル、アリアルアルキル、およびアリアルが、1、2、または 3 つの、独立して選択される  $R^{11a}$  基で場合によって置換されている、または、

cc)  $R^{4d}$  が、アルキル、アリアルアルキル、またはアリアルであり、これらのうちのいずれかが、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で場合によって置換されており、前記アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルが、1、2、または 3 つの、独立して選択される  $R^{11a}$  基で場合によって置換されており、 $R^{4e}$  が水素である、

iv)  $R^{4a1}$  が  $-N(H)SO_2R^{4f}$  である、好ましくは、 $R^{4f}$  が、アルキルまたはアリアルであり、前記アリアルが、1、2、または 3 つの、独立して選択される  $R^{11a}$  基で場合によって置換されている、

v)  $R^{4a1}$  が、

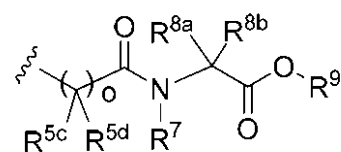
【化 1 1 7】



である、好ましくは、 $R^{5a}$  および  $R^{5b}$  がそれぞれ水素である、

vi)  $R^{4a1}$  が、

【化 1 1 8】



である、好ましくは、

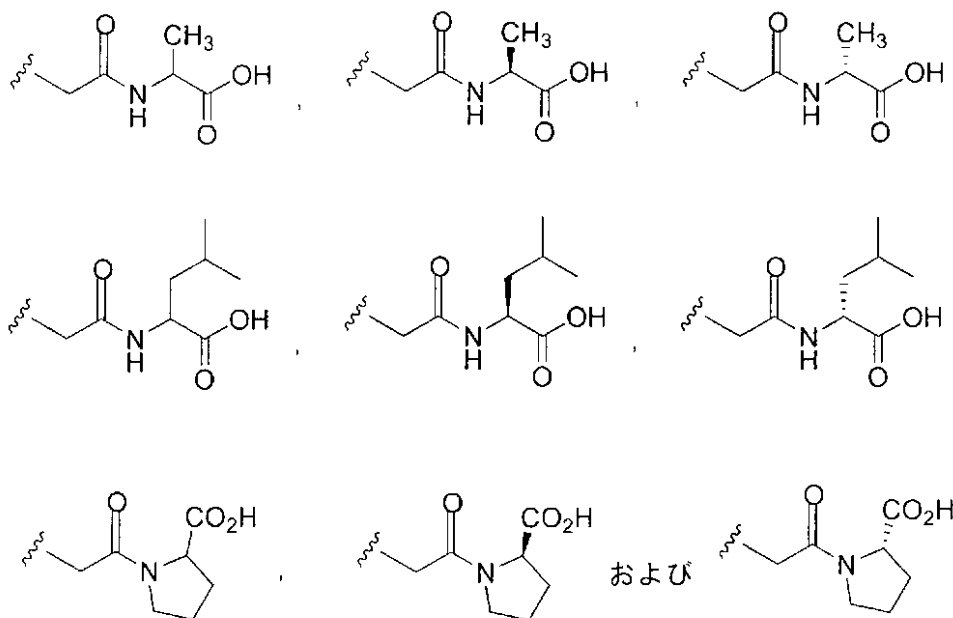
aa)  $R^{5c}$  および  $R^{5d}$  がそれぞれ水素である、

bb)  $o$  が 1 である、及び / 又は

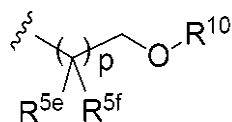
cc)  $R^{8b}$  が水素である、

vii) R<sup>4 a 1</sup> が、

【化 1 2 1】



【化 1 2 2】



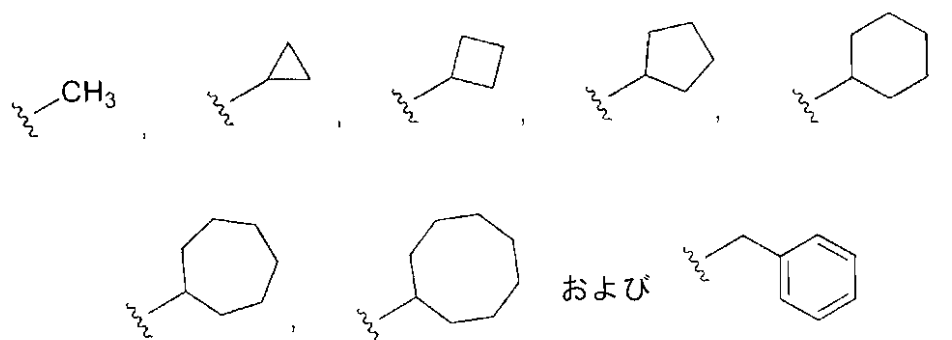
からなる群から選択される、好ましくは、

aa) R<sup>5 e</sup> および R<sup>5 f</sup> がそれぞれ水素である、

bb) p が 1 である、及び / 又は

cc) R<sup>1 0</sup> が水素であるか、またはアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、もしくはアリールアルキル（これらのうちのいずれかは、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で場合によって置換されており、前記アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1、2、または 3 つの、独立して選択される R<sup>1 1 a</sup> 基で場合によって置換されている）である、好ましくは、R<sup>1 0</sup> が水素である、または、

【化 1 2 3】



からなる群から選択される、請求項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 15】

n が 1 である、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

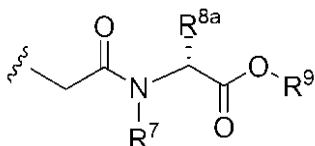
## 【請求項 16】

R<sup>6</sup> が、水素および C<sub>1</sub> - 4 アルキルからなる群から選択される、好ましくは、 R<sup>6</sup> が水素である、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 17】

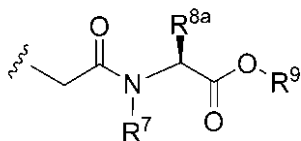
R<sup>4a</sup> が、

## 【化 119】



または

## 【化 120】



である、好ましくは、

i) R<sup>8a</sup> が、水素または C<sub>1</sub> - 4 アルキルであり、前記アルキルが、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1 または 2 つの置換基で場合によって置換されており、前記アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびシクロアルケニルが、1、2、または 3 つの、独立して選択される R<sup>11a</sup> 基で場合によって置換されている、

ii) R<sup>7</sup> が水素である、

iii) R<sup>7</sup> および R<sup>8a</sup> が、これらが結合している原子と一緒になって 5 員のヘテロシクロを形成する、及び / 又は、

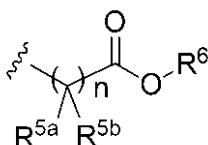
iv) R<sup>9</sup> が水素である、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 18】

R<sup>4b1</sup> が水素である、または、

R<sup>4b1</sup> が、

## 【化 124】

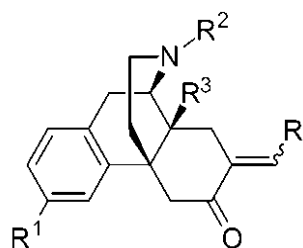


である、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 19】

式 X I V :

## 【化 1 2 5】



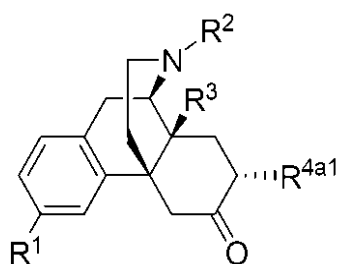
XIV

(式中、Rは、水素、アルキル、またはシクロアルキルである)を有する、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物。

## 【請求項20】

式XVまたは式XVI:

## 【化 1 2 6】



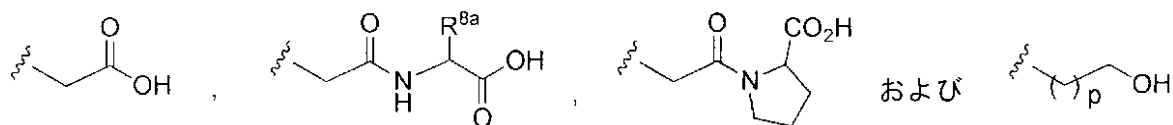
XV

を有する、好ましくは、

i) R<sup>1</sup>が、OHおよびメトキシからなる群から選択され、R<sup>2</sup>が、-CH<sub>3</sub>および-CH<sub>2</sub>(シクロプロピル)からなる群から選択され、R<sup>3</sup>が、水素およびOHからなる群から選択される、または、

ii) R<sup>4a1</sup>が、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、(シクロアルキル)アルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、アラルキルオキシ、-N(H)COR<sup>4c</sup>、-CH<sub>2</sub>C(=O)NR<sup>4d</sup>R<sup>4e</sup>、-N(H)SO<sub>2</sub>R<sup>4f</sup>、

## 【化 1 2 8】



からなる群から選択される、請求項1から6および11から18のいずれか一項に記載の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物。

## 【請求項21】

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

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

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

N - ((4bR, 7S, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 8a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)イソブチルアミド;

N - ((4bR, 7S, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a -

ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4  
 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)イソブチルアミド;  
 N - ((4bR, 7S, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a -  
 ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4  
 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)アセトアミド;  
 N - ((4bR, 7S, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a -  
 ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4  
 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)プロピオンアミド;  
 N - ((4bR, 7S, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a -  
 ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4  
 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル) - 4 - メチルペンタンアミド;  
 N - ((4bR, 7S, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a -  
 ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4  
 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル) - 5 - メチルヘキサアミド;  
 N - ((4bR, 7S, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a -  
 ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4  
 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)ピバルアミド;  
 N - ((4bR, 7S, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a -  
 ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4  
 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル) - 3 - メチルブタンアミド;  
 N - ((4bR, 7S, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a -  
 ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4  
 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)シクロプロパンカルボキサミド;  
 N - ((4bR, 7S, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a -  
 ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4  
 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)シクロペンタンカルボキサミド;  
 N - ((4bR, 7S, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a -  
 ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4  
 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)ベンズアミド;  
 (S) - N - ((4bR, 7S, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3  
 , 8a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H  
 - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル) - 2 - メチルブタンアミド  
 ;  
 N - ((4bR, 7S, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a -  
 ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4  
 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)シクロヘキサカルボキサミド;  
 N - ((4bR, 7S, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a -  
 ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4  
 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)エタンスルホンアミド;  
 N - ((4bR, 7S, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8a -  
 ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4  
 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)ベンゼンスルホンアミド;  
 (4bR, 7S, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 8a - ヒドロキシ  
 - 7 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - メトキシ - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ -  
 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7H) - オン;  
 (4bR, 7S, 8aS, 9R) - 7 - (2 - (ベンジルオキシ)エチル) - 11 - (シ  
 クロプロピルメチル) - 8a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 8, 8a, 9, 10 - テトラ  
 ヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7H) - オン;  
 (4bR, 7S, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 8a - ヒドロキシ  
 - 3 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエチル) - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5



H - 9 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン ;  
(4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R) - 7 - (2 - (ベンジルオキシ)エチル) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 11 - メチル - 8 , 8 a , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9 ,  
4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン ;  
(4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 7 - (2 - ヒドロキシエチル) - 8 , 8 a , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9 ,  
4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン ;  
(4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R) - 3 - (ベンジルオキシ) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 8 a - ヒドロキシ - 7 - (2 - ヒドロキシエチル) - 8 , 8 a , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン ;  
エチル2 - ((4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)アセテート ;  
2 - ((4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)酢酸 ;  
2 - ((4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)酢酸 ;  
(4 b R , 8 a S , 9 R , E) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 7 - (3 - メチルブチリデン) - 8 , 8 a , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン ;  
(4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 7 - イソペンチル - 8 , 8 a , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン ;  
(4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R) - 7 - (シクロペンチルメチル) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 8 , 8 a , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン ;  
(4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 7 - (2 - メチルブチル) - 8 , 8 a , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン ;  
(4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R) - 7 - ブチル - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 8 , 8 a , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン ;  
(4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 7 - ネオペンチル - 8 , 8 a , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン ;  
(4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 7 - イソブチル - 8 , 8 a , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン ;  
(4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R) - 7 - (シクロヘキシルメチル) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 8 , 8 a , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン ;  
(4 b R , 7 S , 8 a S , 9 R) - 7 - ベンジル - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 8 , 8 a , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン ;  
(4 b S , 7 S , 8 a R , 9 R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 7 - イソプロピル - 3 - メトキシ - 8 , 8 a , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン ;  
(4 b S , 7 S , 8 a R , 9 R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3 - ヒドロキシ -

7 - イソプロピル - 8 , 8 a , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 6 ( 7 H ) - オン ;  
 ( 4 b S , 7 R , 8 a R , 9 R ) - 11 - ( シクロプロピルメチル ) - 3 - ヒドロキシ -  
 7 - イソプロピル - 8 , 8 a , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 6 ( 7 H ) - オン ;  
 ( 2 - ( ( 4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R ) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 7 - イル ) アセチル ) - L - アラニン ;  
 ( 4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R ) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 11 - メチル - 7 - ( 2 - オキソ - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) エチル ) - 8 , 8 a , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 6 ( 7 H ) - オン ;  
 ( 4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R ) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 11 - メチル - 7 - ( 2 - オキソ - 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エチル ) - 8 , 8 a , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 6 ( 7 H ) - オン ;  
 ( 4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R ) - 8 a - ヒドロキシ - 7 - ( 2 - ( 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) - 2 - オキソエチル ) - 3 - メトキシ - 11 - メチル - 8 , 8 a , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 6 ( 7 H ) - オン ;  
 ( 4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R ) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 11 - メチル - 7 - ( 2 - モルホリノ - 2 - オキソエチル ) - 8 , 8 a , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 6 ( 7 H ) - オン ;  
 ( 4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R ) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 7 - ( 2 - オキソ - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) エチル ) - 8 , 8 a , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 6 ( 7 H ) - オン ;  
 ( 4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R ) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 7 - ( 2 - ( 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) - 2 - オキソエチル ) - 11 - メチル - 8 , 8 a , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 6 ( 7 H ) - オン ;  
 ;  
 2 - ( ( 4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R ) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 7 - イル ) - N - イソブチルアセトアミド ;  
 N - ベンジル - 2 - ( ( 4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R ) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 7 - イル ) アセトアミド ;  
 N - ( シクロプロピルメチル ) - 2 - ( ( 4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R ) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 7 - イル ) アセトアミド ;  
 2 - ( ( 4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R ) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 7 - イル ) - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) アセトアミド ;  
 2 - ( ( 4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R ) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 7 - イル ) - N - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) アセトアミド ;  
 2 - ( ( 4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R ) - 11 - ( シクロプロピルメチル ) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 7 - イル ) - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) アセトアミド ;  
 2 - ( ( 4 b R , 7 R , 8 a S , 9 R ) - 11 - ( シクロプロピルメチル ) - 3 , 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9 , 4 b - ( エピミノエタノ ) フェナントレン - 7 - イル ) - N - ( 3 - ヒドロキシプロピル )

アセトアミド；

(4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン；

(4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 7 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン；

(4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 7 - (2 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン；

(4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 2 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル)エチル) - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン；

(4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 7 - (2 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン；

(4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 7 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン；

(4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 7 - (2 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン；

(4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 7 - (2 - オキソ - 2 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル)エチル) - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン；

N - ((4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)アセトアミド；

N - ((4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)プロピオンアミド；

N - ((4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)イソブチルアミド；

N - ((4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)ピバルアミド；

N - ((4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル) - 4 - メチルペンタンアミド；

N - ((4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル) - 5 - メチルヘキサンアミド；

N - ((4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 11 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)シクロヘキサンカルボキサミド；

(4 b S, 7 S, 8 a R, 9 R) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 3 - ヒドロキシ - 7 - イソペンチル - 8, 8 a, 9, 1 0 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;

(4 b S, 7 S, 8 a R, 9 R) - 7 - (シクロペンチルメチル) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 3 - ヒドロキシ - 8, 8 a, 9, 1 0 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;

(4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 7 - イソペンチル - 1 1 - メチル - 8, 8 a, 9, 1 0 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;

(4 b S, 7 S, 8 a R, 9 R) - 7 - (シクロペンチルメチル) - 3 - ヒドロキシ - 1 1 - メチル - 8, 8 a, 9, 1 0 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 6 (7 H) - オン;

N - ((4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)メタンスルホンアミド;

N - ((4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド;

および

N - ((4 b R, 7 S, 8 a S, 9 R) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル) - 2 - (ジメチルアミノ)アセトアミド

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物。

【請求項 2 2】

エチル 2 - ((4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)アセテート;

2 - ((4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)酢酸;

2 - ((4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)酢酸;

2, 2' - ((4 b R, 8 a S, 9 R) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7, 7 - ジイル)二酢酸;

2, 2' - ((4 b R, 8 a S, 9 R) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7, 7 - ジイル)二酢酸;

(S) - 2 - (2 - ((4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)アセトアミド)プロパン酸;

(S) - 2 - (2 - ((4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 1 1 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)アセトアミド)プロパン酸;

(S) - 1 - (2 - ((4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 1 1 - (シクロプロピルメチル

) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)アセチル)ピロリジン - 2 - カルボン酸;

(S) - 1 - (2 - (4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)アセチル)ピロリジン - 2 - カルボン酸;

(S) - 2 - (2 - (4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 8 a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)アセトアミド) - 4 - メチルペンタン酸;

(S) - 2 - (2 - (4 b R, 7 R, 8 a S, 9 R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3, 8 a - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ)フェナントレン - 7 - イル)アセトアミド) - 4 - メチルペンタン酸

からなる群から選択される、請求項 2 に記載の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物。

【請求項 2 3】

請求項 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物と、1 種または複数の薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 2 4】

1 種または複数のオピオイド受容体の調節に応答する障害を治療または予防するための医薬品の製造における、請求項 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用、好ましくは、

i) 前記障害が、 $\mu$  - オピオイド受容体もしくは  $\delta$  - オピオイド受容体の調節、またはこれらの組合せの調節に応答する、より好ましくは、

前記障害が  $\delta$  - オピオイド受容体の調節に応答する、及び/又は、

ii) 前記障害が疼痛である、使用。

【請求項 2 5】

疼痛、便秘、下痢、掻痒症、嗜癮障害、アルコール中毒の禁断症状または薬物中毒の禁断症状を治療または予防するための医薬品の製造における、請求項 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用、好ましくは、疼痛を治療または予防するためのものである、より好ましくは、前記疼痛が急性疼痛、慢性疼痛または外科疼痛である、更により好ましくは、前記慢性疼痛が神経障害性疼痛、術後疼痛、または炎症性疼痛である、使用。

【請求項 2 6】

1 種または複数のオピオイド受容体を調節するための医薬品の製造における、請求項 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用、好ましくは、 $\mu$  - もしくは  $\delta$  - オピオイド受容体が調節されるか、または  $\mu$  - および  $\delta$  - オピオイド受容体の両方が調節される、使用。

【請求項 2 7】

<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、または<sup>14</sup>Cで放射標識した、請求項 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2 8】

請求項 2 7 に記載の放射標識した化合物を使用して、オピオイド受容体への結合能力について候補化合物をスクリーニングする方法であって、a) 固定濃度の放射標識した化合物を受容体に導入することによって錯体を形成するステップと、b) 候補化合物を用いて錯体を滴定するステップと、c) 候補化合物の前記受容体への結合を測定するステップとを含む、方法。

【請求項 2 9】

医薬組成物を調製する方法であって、請求項 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の治療有効量を、薬学的に許容される担体と混和するステップを含む、方法。

【請求項 3 0】

請求項 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の有効量を含有する滅菌容器と、療法的使用のための使用説明書とを含むキット。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2013/002883
---

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D471/08 A61K31/438 A61P29/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4 423 221 A (RAZDAN RAJ K [US] ET AL) 27 December 1983 (1983-12-27) column 11, line 1 - column 12, line 68; claims; examples -----	1-104
Y	WO 2011/009015 A1 (MALLINCKRODT INC [US]; TRAWICK BOBBY N [US]; BERBERICH DAVID W [US]) 20 January 2011 (2011-01-20) page 2, paragraph [0004]; claims 1-15, 1-17 -----	1-104
Y	US 4 230 712 A (KOTICK MICHAEL P ET AL) 28 October 1980 (1980-10-28) claims; example 9 -----	1-104
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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		Date of mailing of the international search report
11 March 2014		18/03/2014
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Schmid, Arnold

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2013/002883

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4423221	A	27-12-1983	NONE	
-----				
WO 2011009015	A1	20-01-2011	AU 2010273253 A1	09-02-2012
			CA 2768236 A1	20-01-2011
			EP 2453895 A1	23-05-2012
			JP 2012533561 A	27-12-2012
			US 2011015219 A1	20-01-2011
			WO 2011009015 A1	20-01-2011
-----				
US 4230712	A	28-10-1980	AU 511617 B2	28-08-1980
			AU 4408979 A	27-09-1979
			CA 1093070 A1	06-01-1981
			DE 2900644 A1	16-08-1979
			FR 2422640 A1	09-11-1979
			FR 2430420 A1	01-02-1980
			GB 2014142 A	22-08-1979
			IL 56245 A	13-09-1981
			JP S62907 B2	10-01-1987
			JP S54117481 A	12-09-1979
			US 4230712 A	28-10-1980
-----				



## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P 25/32	(2006.01)	A 6 1 P	25/32	
A 6 1 P 25/30	(2006.01)	A 6 1 P	25/30	
A 6 1 P 17/04	(2006.01)	A 6 1 P	17/04	
A 6 1 K 31/485	(2006.01)	A 6 1 K	31/485	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K	31/496	
C 0 7 D 401/06	(2006.01)	C 0 7 D	401/06	
G 0 1 N 33/15	(2006.01)	G 0 1 N	33/15	Z
G 0 1 N 33/50	(2006.01)	G 0 1 N	33/50	Z
G 0 1 N 33/60	(2006.01)	G 0 1 N	33/60	Z

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(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), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, 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, LT, 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

(特許庁注: 以下のものは登録商標)

## 1. テフロン

- (72) 発明者 カシク, アンドリュウ  
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 0 7 6, スコッチ プレインズ, ドネイト サークル  
1 2 0
- (72) 発明者 タフェッセ, レイキア  
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 6 9 0, ロピンスビル, ウィンドワード ウェイ 8
- (72) 発明者 ロックマン, ジェフェリー  
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 5 5 0, プリンストン ジャンクション, ダンバー  
ドライブ 2 6

F ターム(参考) 2G045 FB08

4C034 CP05 CP15 CP17 CP22 CP24  
4C063 AA01 BB04 CC17 DD03 DD10 EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC27 BC50 GA07 MA01 MA04 NA14 ZA02  
ZA08 ZA72 ZA73 ZA89 ZC39