

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願



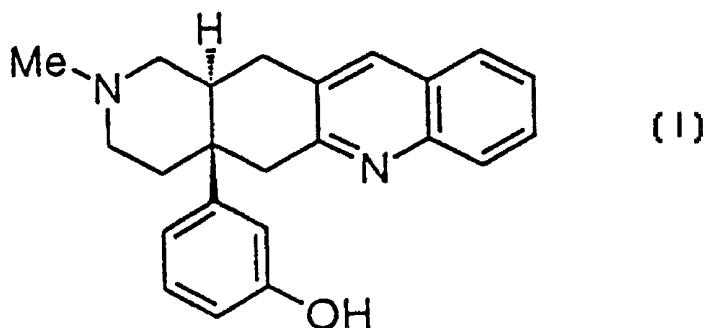
(51) 国際特許分類6 A61K 31/47, 31/495, C07D 471/04	A1	(11) 国際公開番号 <b>WO99/02157</b>
		(43) 国際公開日 1999年1月21日(21.01.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/03088		
(22) 国際出願日 1998年7月9日(09.07.98)		
(30) 優先権データ 特願平9/183842 1997年7月9日(09.07.97)	JP	(81) 指定国 CA, JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 東レ株式会社(TORAY INDUSTRIES, INC.)[JP/JP] 〒103-8666 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号 Tokyo, (JP)		
(72) 発明者 ; および (75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 長瀬 博(NAGASE, Hiroshi)[JP/JP] 〒247-0063 神奈川県鎌倉市梶原2-10-4 Kanagawa, (JP) 河合孝治(KAWAI, Koji)[JP/JP] 〒248-0034 神奈川県鎌倉市津西2-1-20-L202 Kanagawa, (JP) 水砂 明(MIZUSUNA, Akira)[JP/JP] 〒279-0004 千葉県浦安市猫実2-10-51 東レ第1浦安寮 Chiba, (JP) 亀井淳三(KAMEI, Junzo)[JP/JP] 〒236-0012 神奈川県横浜市金沢区柴町391 マリンシティ金沢文庫C-504 Kanagawa, (JP)		

(54) Title: ANTITUSSIVES

(54) 発明の名称 鎮咳薬

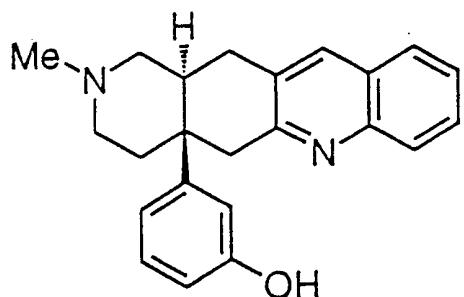
## (57) Abstract

Antitussives characterized by containing octahydroisoquinoline derivatives typified by compound (I) or pharmacologically acceptable acid-addition salts thereof. Because of having potent antitussive effects, these compounds are usable as drugs applicable to any disease associated with coughing, for example, various respiratory diseases such as, cold, acute bronchitis, chronic bronchitis, bronchiectasis, pneumonia, pulmonary tuberculosis, pulmonary silicosis, silicotuberculosis, pulmonary cancer, upper respiratory inflammation (pharyngeal catarrh, laryngeal catarrh and nasal catarrh), asthmatic bronchitis, bronchial asthma, infantile asthma, (chronic) pulmonary emphysema, pneumoconiosis, pulmonary fibrosis, pulmonary silicosis, pulmonary suppuration, pleurisy, tonsillitis, cough urticaria and whooping cough, and coughing associating bronchography, bronchoscopy, etc.



(57)要約

下記化合物に代表されるオクタヒドロイソキノリン誘導体、またはその薬理学的に許容される酸付加塩を含有することを特徴とする鎮咳薬。



本発明の化合物は、強力な鎮咳作用を有しており、咳をともなうあらゆる疾患、例えば感冒、急性気管支炎、慢性気管支炎、気管支拡張症、肺炎、肺結核、ケイ肺およびケイ肺結核、肺癌、上気道炎（咽頭炎、喉頭炎、鼻カタル）、喘息性気管支炎、気管支喘息、小児喘息、（慢性）肺気腫、塵肺（症）、肺線維症、ケイ肺症、肺化膿症、胸膜炎、扁桃炎、咳嗽じんま疹、百日咳等の各種呼吸器疾患や、気管支造影術時、気管支鏡検査時に伴う咳嗽等に適用可能な医薬品として利用できる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL アルバニア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SI スロヴェニア
AM アルメニア	FR フランス	LR リベリア	SK スロヴァキア
AT オーストリア	GA ガボン	LS レント	SL シエラ・レオネ
AU オーストラリア	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
AZ アゼルバイジャン	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スウェーデン
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE グルジア	LV ラトヴィア	TD チャード
BB バルバドス	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴー
BE ベルギー	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BF ブルガリア	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BG ブルガリア	GW ギニア・ビサオ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BJ ベナン	GR ギリシャ	共和国	TT トリニダッド・トバゴ
BR ブラジル	HR クロアチア	ML マリ	UA ウクライナ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UG ウガンダ
CA カナダ	ID インドネシア	MR モーリタニア	US 米国
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MW マラウイ	UZ ウズベキスタン
CG コンゴー	IL イスラエル	MX メキシコ	VN ヴィエトナム
CH スイス	IN インド	NE ニジェール	YU ユーゴースラビア
CI コートジボアール	IS アイスランド	NL オランダ	ZW ジンバブエ
CM カメルーン	IT イタリア	NO ノルウェー	
CN 中国	JP 日本	NZ ニュージーランド	
CU キューバ	KE ケニア	PL ポーランド	
CY キプロス	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
CZ チェコ	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
DE ドイツ	KR 韓国	RU ロシア	
DK デンマーク	KZ カザフスタン	SD スーダン	
EE エストニア	LC セントルシア	SE スウェーデン	
ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール	

## 明細書

## 鎮咳薬

## 技術分野

本発明はオクタヒドロイソキノリン誘導体の鎮咳用途に関する。

## 背景技術

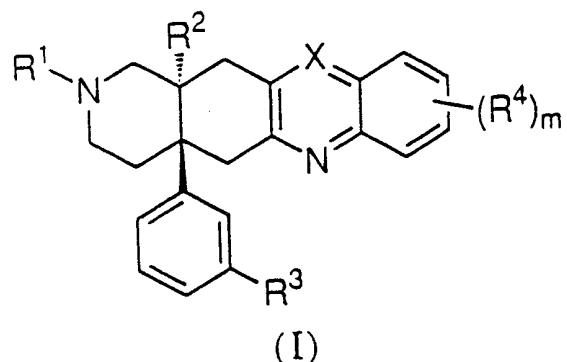
確実に咳を止めることができる代表的鎮咳薬として知られるコデインは、オピオイド $\mu$ 受容体に作用し、本質的に薬物依存、呼吸抑制、便秘、中枢抑制等の副作用を有している。そのため、コデインのもつオピオイド $\mu$ 作動性副作用が分離された安心して使用できる強力な鎮咳薬が求められている。

本発明になる化合物は特開平4-275288号に新規骨格を有するオピオイド $\delta$ 作動薬として開示されているが、この公開特許を含めて本骨格の化合物自身が鎮咳作用を有することを示唆する公知技術はない。

本発明は、上記で示したように薬物依存性、呼吸抑制、便秘、中枢抑制等の重篤な副作用をもたない強力鎮咳薬を提供することを目的とする。

## 発明の開示

本発明は、下記の一般式(I)で示されるオクタヒドロイソキノリン誘導体もしくはその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分とする鎮咳薬、およびそれを用いる治療方法である。



ここでR<sup>1</sup>は炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から7のシクロアルケニルアルキル、炭素数7から13のアラルキル、炭素数3から7のアルケニル、フラン-2-イルーアルキル（ただしアルキル部の炭素は1から5である）、またはチオフェン-2-イルーアルキル（ただしアルキル部の炭素は1から5である）を表し、R<sup>2</sup>は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、または炭素数1から5のアルカノイロキシを表し、R<sup>3</sup>は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイロキシ、または炭素数7から13のアラルキロキシを表し、XはCHまたはNを表し、mは0から2の整数を表し、m個のR<sup>4</sup>はそれぞれ別個に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、ニトロ、アミノ、またはアルキルアミノを表す。

#### 図面の簡単な説明

第1図は、カプサイシン誘発咳嗽に対する化合物2の経時的抑制効果を示す。

第2図は、化合物2投与15分後における咳嗽抑制率の用量反応曲線を示す。

#### 発明を実施するための最良の形態

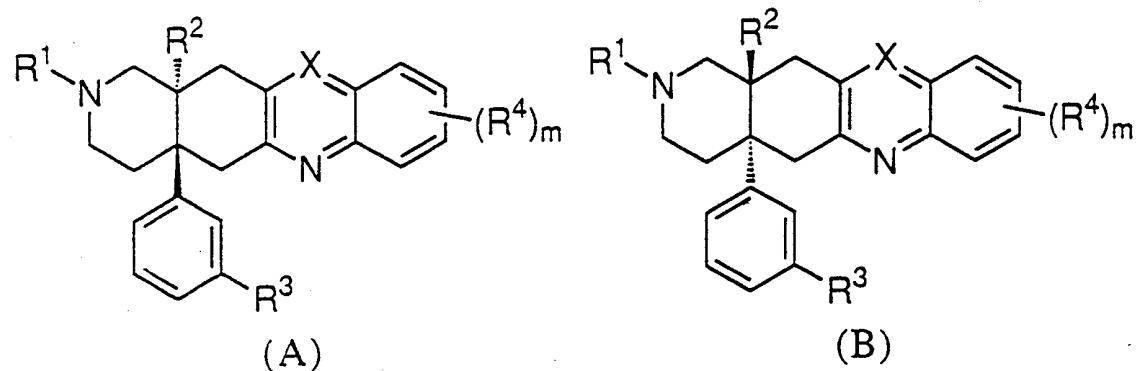
前記の一般式（I）の化合物のうち、R<sup>1</sup>としては、水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルメチル、炭素数5から7のシクロアルケニルメチル、フェニル、ナフチル、炭素数7から13のフェニルアルキル、炭素数3から7のアルケニル、フラン-2-イルー（炭素数1から5）アルキル、チオフェン-2-イルー（炭素数1から5）アルキルが好ましく、特に水素、メチル、エチル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロペンテニルメチル、シクロヘキセニルメチル、ベンジル、フェネチル、トランス-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、アリル、フラン-2-イルーメチル、チオフェン-2-イルーメチルが好ましい。

R<sup>2</sup>としては、水素、ヒドロキシ、アセトキシ、プロピオノキシ、メトキシ、エトキシが好ましく、特に、水素、ヒドロキシ、アセトキシ、メトキシが好ましい。

$R^3$ としては、水素、ヒドロキシ、アセトキシ、プロピオノキシ、メトキシ、エトキシ、ベンジロキシが好ましく、特に、水素、ヒドロキシ、アセトキシ、メトキシ、ベンジロキシが好ましい。

$R^4$ としては、フッ素、塩素、臭素、炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、ニトロ、アミノが好ましく、特に、フッ素、塩素、臭素、メチル、メトキシ、ニトロ、アミノが好ましい。もちろんmが0であって無置換であるものも好ましいもののひとつである。もちろん本発明はこれらに限定されるものではない。

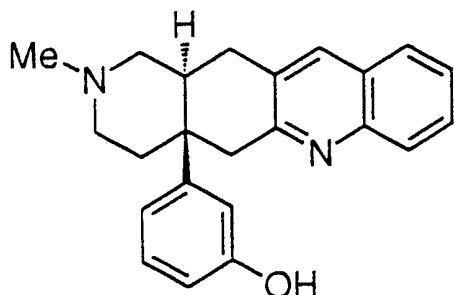
また、一般式（I）は化合物の相対配置を表すものであり、本発明の化合物はラセミ体、絶対構造が下記の一般式（A）、（B）で示される光学活性体を包含する。その中でも絶対構造が一般式（A）で示される光学活性体が好ましい。



薬理学的に好ましい酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、シユウ酸塩、グルタル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、フタル酸塩等の有機カルボン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機スルホン酸塩等があげられ、中でも、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩等が好ましく用いられるが、これもまた、これらに限られるものではない。

本発明の一般式（I）の化合物のうち、R<sup>1</sup>がメチル、R<sup>2</sup>が水素、R<sup>3</sup>がヒドロキシ、XがCH、mが0で、一般式（A）の絶対構造を有する化合物2を、（4aR, 12aR)-2-メチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-1, 2,

3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリンと命名する。



2

2 a R) - 2 - シクロプロピルメチル - 4 a - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1  
2 a - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドロ - キ  
ノリノ [2, 3 - g] イソキノリン、(4 a S, 12 a R) - 2 - フェネチル -  
4 a - (3 - ヒドロキシフェニル) - 12 a - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4 a  
, 5, 12, 12 a - オクタヒドロ - キノリノ [2, 3 - g] イソキノリン、(4 a S, 12 a R) - 4 a - (3 - ヒドロキシフェニル) - 12 a - メトキシ -  
1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドロ - キノリノ [2, 3 - g] イソキノリン、(4 a R, 12 a R) - 2 - メチル - 4 a - フェニル - 1,  
2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドロ - キノリノ [2, 3 - g] イソキノリン、(4 a R, 12 a R) - 2 - シクロプロピルメチル - 4 a - フェ  
ニル - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドロ - キノリノ [2, 3 - g] イソキノリン、(4 a R, 12 a R) - 2 - フェネチル - 4 a - フェ  
ニル - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドロ - キノリノ [2, 3 - g] イソキノリン、(4 a R, 12 a R) - 4 a - フェニル - 1, 2, 3  
, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドロ - キノリノ [2, 3 - g] イソキノリン、(4 a S, 12 a R) - 2 - メチル - 4 a - フェニル - 12 a - ヒドロ  
キシ - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドロ - キノリノ [2, 3 - g] イソキノリン、(4 a S, 12 a R) - 2 - シクロプロピルメチル -  
4 a - フェニル - 12 a - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドロ - キノリノ [2, 3 - g] イソキノリン、(4 a S, 12 a R)  
- 2 - フェネチル - 4 a - フェニル - 12 a - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4,  
4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドロ - キノリノ [2, 3 - g] イソキノリン  
, (4 a S, 12 a R) - 4 a - フェニル - 12 a - ヒドロキシ - 1, 2, 3,  
4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドロ - キノリノ [2, 3 - g] イソキノ  
リン、(4 a S, 12 a R) - 2 - メチル - 4 a - フェニル - 12 a - メトキシ  
- 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドロ - キノリノ [2, 3 - g] イソキノリン、(4 a S, 12 a R) - 2 - シクロプロピルメチル - 4 a  
- フェニル - 12 a - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オ  
クタヒドロ - キノリノ [2, 3 - g] イソキノリン、(4 a S, 12 a R) - 2

－フェネチル－4 a－フェニル－1 2 a－メトキシ－1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a－オクタヒドロ－キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4 a S, 1 2 a R)－4 a－フェニル－1 2 a－メトキシ－1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a－オクタヒドロ－キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4 a R, 1 2 a R)－2－メチル－4 a－(3－メトキシフェニル)－1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a－オクタヒドロ－キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4 a R, 1 2 a R)－2－シクロプロピルメチル－4 a－(3－メトキシフェニル)－1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a－オクタヒドロ－キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4 a R, 1 2 a R)－2－フェネチル－4 a－(3－メトキシフェニル)－1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a－オクタヒドロ－キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4 a R, 1 2 a R)－4 a－(3－メトキシフェニル)－1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a－オクタヒドロ－キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4 a S, 1 2 a R)－2－メチル－4 a－(3－メトキシフェニル)－1 2 a－ヒドロキシ－1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a－オクタヒドロ－キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4 a S, 1 2 a R)－2－シクロプロピルメチル－4 a－(3－メトキシフェニル)－1 2 a－ヒドロキシ－1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a－オクタヒドロ－キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4 a S, 1 2 a R)－2－フェネチル－4 a－(3－メトキシフェニル)－1 2 a－ヒドロキシ－1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a－オクタヒドロ－キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4 a S, 1 2 a R)－4 a－(3－メトキシフェニル)－1 2 a－ヒドロキシ－1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a－オクタヒドロ－キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4 a S, 1 2 a R)－2－メチル－4 a－(3－メトキシフェニル)－1 2 a－メトキシ－1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a－オクタヒドロ－キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4 a S, 1 2 a R)－2－シクロプロピルメチル－4 a－(3－メトキシフェニル)－1 2 a－メトキシ－1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a－オクタヒドロ－キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4 a S, 1 2 a R)－2－フェネチル－4 a－(3－メトキシフェニル)－1 2 a－メトキシ－1, 2, 3

, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、

(4 aS, 12 aR) -4 a- (3-メトキシフェニル) -12 a-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、

(4 aR, 12 aR) -2-メチル-4 a- (3-ヒドロキシフェニル) -7-フルオロ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4 aR, 12 aR) -2-シクロプロピルメチル-4 a- (3-ヒドロキシフェニル) -7-フルオロ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4 aS, 12 aR) -2-メチル-4 a- (3-ヒドロキシフェニル) -12 a-ヒドロキシ-7-フルオロ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4 aS, 12 aR) -2-シクロプロピルメチル-4 a- (3-ヒドロキシフェニル) -12 a-ヒドロキシ-7-フルオロ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4 aR, 12 aR) -2-メチル-4 a- (3-メトキシフェニル) -7-フルオロ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4 aS, 12 aR) -2-メチル-4 a- (3-メトキシフェニル) -12 a-ヒドロキシ-7-フルオロ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4 aS, 12 aR) -2-シクロプロピルメチル-4 a- (3-メトキシフェニル) -12 a-ヒドロキシ-7-フルオロ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、

(4 aR, 12 aR) -2-メチル-4 a- (3-ヒドロキシフェニル) -8-フルオロ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4 aR, 12 aR) -2-シクロプロピルメ

チル-4 a-(3-ヒドロキシフェニル)-8-フルオロ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4 aS, 12 aR)-2-メチル-4 a-(3-ヒドロキシフェニル)-12 a-ヒドロキシ-8-フルオロ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4 aS, 12 aR)-2-シクロプロピルメチル-4 a-(3-ヒドロキシフェニル)-12 a-ヒドロキシ-8-フルオロ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4 aR, 12 aR)-2-メチル-4 a-(3-メトキシフェニル)-8-フルオロ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4 aR, 12 aR)-2-シクロプロピルメチル-4 a-(3-メトキシフェニル)-8-フルオロ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4 aS, 12 aR)-2-メチル-4 a-(3-メトキシフェニル)-12 a-ヒドロキシ-8-フルオロ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4 aS, 12 aR)-2-シクロプロピルメチル-4 a-(3-メトキシフェニル)-12 a-ヒドロキシ-8-フルオロ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4 aR, 12 aR)-2-メチル-4 a-(3-ヒドロキシフェニル)-9-フルオロ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4 aR, 12 aR)-2-シクロプロピルメチル-4 a-(3-ヒドロキシフェニル)-9-フルオロ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4 aS, 12 aR)-2-メチル-4 a-(3-ヒドロキシフェニル)-12 a-ヒドロキシ-9-フルオロ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4 aR, 12 aR)-2-メチル-4

a - (3-メトキシフェニル) - 9-フルオロ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 1  
2, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR,  
12aR) - 2-シクロプロピルメチル-4a - (3-メトキシフェニル) - 9  
-フルオロ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリ  
ノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR) - 2-メチル-4a - (3-  
メトキシフェニル) - 12a-ヒドロキシ-9-フルオロ-1, 2, 3, 4  
, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン  
、(4aS, 12aR) - 2-シクロプロピルメチル-4a - (3-メトキシ  
フェニル) - 12a-ヒドロキシ-9-フルオロ-1, 2, 3, 4a, 5,  
12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、  
(4aR, 12aR) - 2-メチル-4a - (3-ヒドロキシフェニル) - 10  
-フルオロ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリ  
ノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR) - 2-シクロプロピルメ  
チル-4a - (3-ヒドロキシフェニル) - 10-フルオロ-1, 2, 3, 4,  
4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン  
、(4aS, 12aR) - 2-メチル-4a - (3-ヒドロキシフェニル) - 1  
2a-ヒドロキシ-10-フルオロ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタ  
ヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR) - 2-メ  
チル-4a - (3-メトキシフェニル) - 10-フルオロ-1, 2, 3, 4,  
4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン  
、(4aR, 12aR) - 2-シクロプロピルメチル-4a - (3-メトキシ  
フェニル) - 10-フルオロ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒ  
ドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR) - 2-メチ  
ル-4a - (3-メトキシフェニル) - 12a-ヒドロキシ-10-フルオロ-  
1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g]  
イソキノリン、(4aS, 12aR) - 2-シクロプロピルメチル-4a -

(3-メトキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-10-フルオロ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、

(4aR, 12aR)-2-メチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-7-クロロ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-7-クロロ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR)-2-メチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-7-クロロ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-7-クロロ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR)-2-メチル-4a-(3-メトキシフェニル)-7-クロロ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-メトキシフェニル)-7-クロロ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR)-2-メチル-4a-(3-メトキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-7-クロロ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-メトキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-7-クロロ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、

(4aR, 12aR)-2-メチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-8-クロロ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-8-クロロ-1, 2, 3, 4, 4a,

5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR)-2-メチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-8-クロロ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-8-クロロ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR)-2-メチル-4a-(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR)-2-メチル-4a-(3-メトキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-8-クロロ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-メトキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-8-クロロ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、  
(4aR, 12aR)-2-メチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-9-クロロ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-9-クロロ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR)-2-メチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-9-クロロ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-9-クロロ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR)-2-メチル-4a-(3-メトキシフェニル)-9-クロロ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12

a - オクタヒドロ - キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR) - 2 - シクロプロピルメチル - 4a - (3 - メトキシフェニル) - 9 - クロロ - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a - オクタヒドロ - キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR) - 2 - メチル - 4a - (3 - メトキシフェニル) - 12a - ヒドロキシ - 9 - クロロ - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a - オクタヒドロ - キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR) - 2 - シクロプロピルメチル - 4a - (3 - メトキシフェニル) - 12a - ヒドロキシ - 9 - クロロ - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a - オクタヒドロ - キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、  
(4aR, 12aR) - 2 - メチル - 4a - (3 - ヒドロキシフェニル) - 10 - クロロ - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a - オクタヒドロ - キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR) - 2 - シクロプロピルメチル - 4a - (3 - ヒドロキシフェニル) - 10 - クロロ - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a - オクタヒドロ - キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR) - 2 - メチル - 4a - (3 - ヒドロキシフェニル) - 12a - ヒドロキシ - 10 - クロロ - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a - オクタヒドロ - キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR) - 2 - シクロプロピルメチル - 4a - (3 - ヒドロキシフェニル) - 12a - ヒドロキシ - 10 - クロロ - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a - オクタヒドロ - キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR) - 2 - メチル - 4a - (3 - メトキシフェニル) - 10 - クロロ - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a - オクタヒドロ - キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR) - 2 - シクロプロピルメチル - 4a - (3 - メトキシフェニル) - 10 - クロロ - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a - オクタヒドロ - キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR) - 2 - メチル - 4a - (3 - メトキシフェニル) - 12a - ヒドロキシ - 10 - クロロ - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a - オクタヒドロ - キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR) - 2 - シクロプロピルメチル - 4a - (3 - メトキシフェニル) - 12a - ヒドロキシ - 10 - クロロ - 1, 2, 3, 4, 4a, 5,

, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、

(4aR, 12aR)-2-メチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-7-ブロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-7-ブロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR)-2-メチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-7-ブロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-7-ブロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR)-2-メチル-4a-(3-メトキシフェニル)-7-ブロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-メトキシフェニル)-7-ブロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR)-2-メチル-4a-(3-メトキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-7-ブロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-メトキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-7-ブロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、

(4aR, 12aR)-2-メチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-8-ブロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-8-ブロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR)-2-メチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-12a-

ヒドロキシ-8-ブロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-8-ブロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR)-2-メチル-4a-(3-メトキシフェニル)-8-ブロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-メトキシフェニル)-8-ブロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR)-2-メチル-4a-(3-メトキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-8-ブロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-メトキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-8-ブロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、

(4aR, 12aR)-2-メチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-9-ブロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-9-ブロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR)-2-メチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-9-ブロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-9-ブロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR)-2-メチル-4a-(3-メトキシフェニル)-9-ブロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-メトキシフェニル)-9-ブロモ

－1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR)-2-メチル-4a-(3-メトキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-メトキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、

(4aR, 12aR)-2-メチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-10-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-10-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR)-2-メチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-10-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-10-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR)-2-メチル-4a-(3-メトキシフェニル)-10-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-メトキシフェニル)-10-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR)-2-メチル-4a-(3-メトキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-10-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-メトキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-10-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、

(4aR, 12aR) - 2, 7-ジメチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR) - 2-シクロプロピルメチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-7-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR) - 2, 7-ジメチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR) - 2-シクロプロピルメチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-7-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR) - 2, 7-ジメチル-4a-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR) - 2-シクロプロピルメチル-4a-(3-メトキシフェニル)-7-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR) - 2, 7-ジメチル-4a-(3-メトキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR) - 2-シクロプロピルメチル-4a-(3-メトキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-7-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、

(4aR, 12aR) - 2, 8-ジメチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR) - 2-シクロプロピルメチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR) - 2, 8-ジメチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR) - 2-シクロプロピルメ

チル-4 a - (3-ヒドロキシフェニル)-12 a -ヒドロキシ-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a -オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4 aR, 12 aR)-2, 8-ジメチル-4 a - (3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a -オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4 aR, 12 aR)-2-シクロプロピルメチル-4 a - (3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a -オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4 aS, 12 aR)-2, 8-ジメチル-4 a - (3-メトキシフェニル)-12 a -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a -オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4 aS, 12 aR)-2-シクロプロピルメチル-4 a - (3-メトキシフェニル)-12 a -ヒドロキシ-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a -オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、

(4 aR, 12 aR)-2, 9-ジメチル-4 a - (3-ヒドロキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a -オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4 aR, 12 aR)-2-シクロプロピルメチル-4 a - (3-ヒドロキシフェニル)-9-メチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a -オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4 aS, 12 aR)-2-シクロプロピルメチル-4 a - (3-ヒドロキシフェニル)-12 a -ヒドロキシ-9-メチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a -オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4 aR, 12 aR)-2, 9-ジメチル-4 a - (3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a -オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4 aR, 12 aR)-2-シクロプロピルメチル-4 a - (3-メトキシフェニル)-9-メチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a -オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4 aS, 12 aR)-2, 9-ジメチル-4 a - (3-メトキシフェニル)

-12a-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-メトキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-9-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g]. イソキノリン、

(4aR, 12aR)-2, 10-ジメチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-10-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR)-2, 10-ジメチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-10-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR)-2, 10-ジメチル-4a-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-メトキシフェニル)-10-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR)-2, 10-ジメチル-4a-(3-メトキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-10-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR)-2, 10-ジメチル-4a-(3-メトキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-10-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-メトキシフェニル)-10-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-メトキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-10-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR)-2, 10-ジメチル-4a-(3-メトキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-10-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-メトキシフェニル)-10-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR)-2, 10-ジメチル-4a-(3-メトキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-10-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、

(4aR, 12aR)-2-メチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-7-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリ

ノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR) -2-シクロプロピルメチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-7-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR) -2-メチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-7-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR) -2-シクロプロピルメチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-7-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR) -2-メチル-4a-(3-メトキシフェニル)-7-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR) -2-シクロプロピルメチル-4a-(3-メトキシフェニル)-7-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR) -2-メチル-4a-(3-メトキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-7-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR) -2-シクロプロピルメチル-4a-(3-メトキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-7-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR) -2-メチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR) -2-メチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR) -2-シクロプロピルメチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-

－キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR)－2－メチル－  
4a－(3－メトキシフェニル)－8－メトキシ－1, 2, 3, 4, 4a, 5,  
12, 12a－オクタヒドロ－キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR  
, 12aR)－2－シクロプロピルメチル－4a－(3－メトキシフェニル)－  
8－メトキシ－1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a－オクタヒドロ－キノ  
リノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR)－2－メチル－4a－  
(3－メトキシフェニル)－12a－ヒドロキシ－8－メトキシ－1, 2, 3,  
4, 4a, 5, 12, 12a－オクタヒドロ－キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、  
(4aS, 12aR)－2－シクロプロピルメチル－4a－(3－メトキ  
シフェニル)－12a－ヒドロキシ－8－メトキシ－1, 2, 3, 4, 4a, 5  
, 12, 12a－オクタヒドロ－キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、  
(4aR, 12aR)－2－メチル－4a－(3－ヒドロキシフェニル)－9  
－メトキシ－1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a－オクタヒドロ－キノリ  
ノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR)－2－シクロプロピルメ  
チル－4a－(3－ヒドロキシフェニル)－9－メトキシ－1, 2, 3, 4, 4  
a, 5, 12, 12a－オクタヒドロ－キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、  
(4aS, 12aR)－2－メチル－4a－(3－ヒドロキシフェニル)－12  
a－ヒドロキシ－9－メトキシ－1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a－オ  
クタヒドロ－キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR)－2  
－シクロプロピルメチル－4a－(3－ヒドロキシフェニル)－12a－ヒド  
ロキシ－9－メトキシ－1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a－オクタヒドロ  
－キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR, 12aR)－2－メチル－  
4a－(3－メトキシフェニル)－9－メトキシ－1, 2, 3, 4, 4a, 5,  
12, 12a－オクタヒドロ－キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aR  
, 12aR)－2－シクロプロピルメチル－4a－(3－メトキシフェニル)－  
9－メトキシ－1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a－オクタヒドロ－キノ  
リノ [2, 3-g] イソキノリン、(4aS, 12aR)－2－メチル－4a－  
(3－メトキシフェニル)－12a－ヒドロキシ－9－メトキシ－1, 2, 3,  
4, 4a, 5, 12, 12a－オクタヒドロ－キノリノ [2, 3-g] イソキノ

リン、(4aS, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-メトキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-9-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ[2, 3-g]イソキノリン、(4aR, 12aR)-2-メチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-10-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ[2, 3-g]イソキノリン、(4aR, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-10-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ[2, 3-g]イソキノリン、(4aS, 12aR)-2-メチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-10-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ[2, 3-g]イソキノリン、(4aS, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-10-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ[2, 3-g]イソキノリン、(4aR, 12aR)-2-メチル-4a-(3-メトキシフェニル)-10-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ[2, 3-g]イソキノリン、(4aR, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-メトキシフェニル)-10-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ[2, 3-g]イソキノリン、(4aS, 12aR)-2-メチル-4a-(3-メトキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-10-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ[2, 3-g]イソキノリン、(4aS, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-メトキシフェニル)-12a-ヒドロキシ-10-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ[2, 3-g]イソキノリン等があげられる。

本発明の一般式 (I) の化合物は、例えば特開平4-275288号に示された方法で、ケトン体 (IIa) またはジケトン体 (IIb) を原料とし、酸触媒の共存下、溶媒中o-アミノベンズアルデヒド誘導体 (IIIa) またはo-ジアミノベンゼン誘導体 (IIIb) と縮合して得ることができ、原料に光学活性体を用いれば光学活性な化合物を得ることができる(チャート1)。例えばケトン体 (IIa) の光学活性体は、WO 91/18901に示される方法などにより得ることができる。

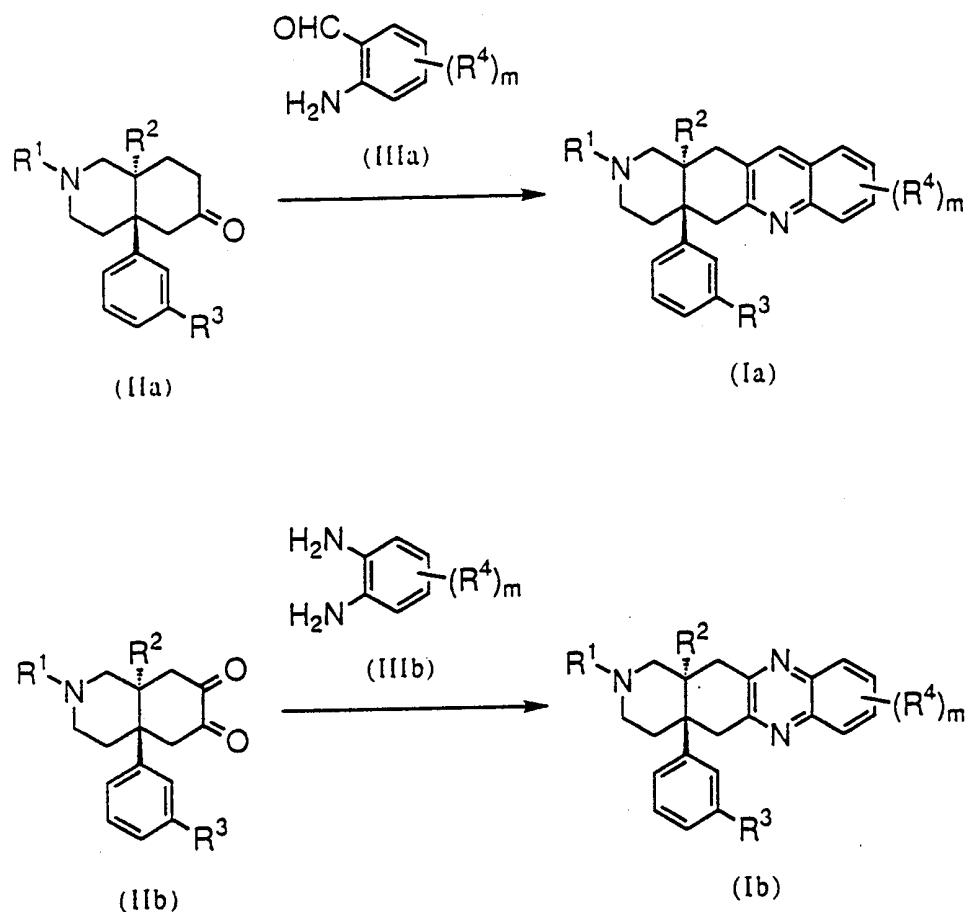


チャート1

本発明になる化合物は、実施例に示すように強力な鎮咳作用を有しており、咳をともなうあらゆる疾患、例えば、感冒、急性気管支炎、慢性気管支炎、気管支拡張症、肺炎、肺結核、ケイ肺およびケイ肺結核、肺癌、上気道炎（咽頭炎、喉頭炎、鼻カタル）、喘息性気管支炎、気管支喘息、小児喘息、（慢性）肺気腫、

塵肺（症）、肺線維症、ケイ肺症、肺化膿症、胸膜炎、扁桃炎、咳嗽じんま疹、百日咳等の各種呼吸器疾患や、気管支造影術時、気管支鏡検査時に伴う咳嗽等に適用可能な医薬品として期待できる。

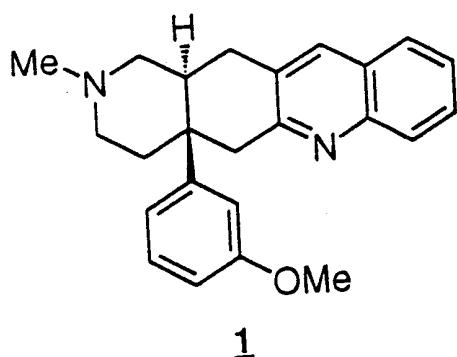
臨床で使用する際には、薬物はフリーの塩基またはその塩自体でもよく、また賦型剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、溶解補助剤、乳化剤、希釈剤、等張剤などの添加剤が適宜混合されていてもよい。投与形態としては非経口投与、経口投与いずれでもよく、投与剤型としては、注射剤、錠剤、液剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などが挙げられる。投与量は患者の症状や年齢、体重、投与方法等に応じて適宜選択されるが、成人に対する有効成分量として1日0.1μg～10g、中でも1μg～1gが好ましい。投与は1日1回または数回に分けて行うことができる。

#### 【実施例】

以下、参考例および実施例をあげて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限られるものではない。

#### [参考例1]

(4aR, 12aR) - 2-メチル-4a-(3-メトキシフェニル)-1,2,3,4,4a,5,12,12a-オクタヒドロ-キノリノ [2,3-g] イソキノリン 1



(+) - (4aR, 8aR) - 2-メチル-4a-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-デカヒドロイソキノリン 2.00g (7.32mmol)、2-アミノベンズアルデヒド 2.66g (22.0mmol) をアルゴン下、エタノール60mlに溶解し、メタンスルホン酸 1.43ml (22.0mmol)

を加えて、3.5時間加熱環流した。放冷後、エタノールを減圧留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和して、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル；クロロホルム／メタノール／28%アンモニア水(20:1:0.1～10:1:0.1)〕で分離精製した。得られたアモルファスにエーテルを加え、析出した結晶を濾過して1.65gの標題化合物を得た。母液を濃縮し、再度カラムクロマトグラフィー、結晶化を行って0.49gの標題化合物を得た（計2.14g、収率82%）。

m p : 154-155.5°C

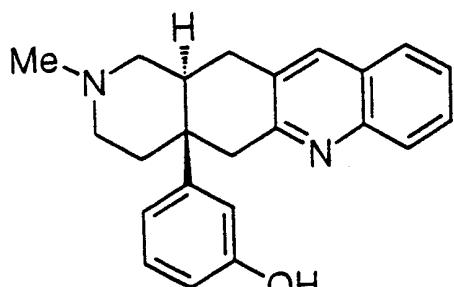
I R (KBr) : 2932, 2912, 2806, 1599, 1578, 1493, 1423, 1292, 1247, 1143, 1054, 1036, 878, 777, 758, 700 cm<sup>-1</sup>.

N M R (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 2.02 (1H, td, J=12.6, 3.6Hz), 2.17 (1H, td, J=12.6, 1.9Hz), 2.28 (1H, td, J=2.5, 12.6Hz), 2.39 (3H, s), 2.59-2.80 (3H, m), 2.96 (1H, m), 3.10-3.32 (3H, m), 3.68 (3H, s), 3.75 (1H, d, J=1.6.5Hz), 6.58 (1H, m), 7.04-7.10 (3H, m), 7.39 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.64 (1H, d, J=8.2Hz), 7.78 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8.8Hz).

E I -M S (m/z) : 358 (M<sup>+</sup>) .

### [参考例2]

(4aR, 12aR)-2-メチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン 2 メタンスルホン酸塩



2

参考例1で得られた (4aR, 12aR)-2-メチル-4a-(3-メトキ

シフェニル) - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン2.00g (5.58mmol)、n-プロパンチオール2.80ml (30.9mmol) をアルゴン下、DMF 40mlに溶かし、カリウム-t-ブトキシド 3.13g (27.9mmol) を加えて120°Cで8時間攪拌した。氷冷下1N塩酸40mlを加えて酸性にした後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて再度アルカリ性にして、クロロホルム/メタノール(3:1)で抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥、濃縮して得られた粗結晶をジクロロメタン-メタノール-酢酸エチルで再結晶して1.61gの標題化合物を得た(収率84%)。これをメタノールに懸濁し、900mgのメタンスルホン酸を加えて塩化し、濃縮後、エーテルを加えて固体を濾過して標題化合物のメタンスルホン酸塩2.37gを得た。

m.p.(フリーアイド) : > 270°C (分解)

IR(フリーアイド、KBr) : 3100, 2940, 1578, 1493, 1448, 1423, 1267, 913, 781, 762, 708 cm<sup>-1</sup>.

NMR(400MHz, DMSO-d6) : δ 2.12 (1H, m), 2.38 (6H, s), 2.56 (1H, m), 2.67 (1H, m), 2.81 (1H, m), 2.87 (3H, s), 3.36-3.52 (5H, m), 3.70 (1H, d, J=12.2Hz), 3.76 (1H, d, J=17.1Hz), 6.53 (1H, dd, J=7.8Hz, 1.5Hz), 6.92 (1H, s), 6.97 (1H, d, J=8.3Hz), 7.04 (1H, t, J=7.8Hz), 7.78 (1H, t, J=7.8Hz), 7.96 (1H, t, J=8.3Hz), 8.06 (1H, d, J=8.3Hz), 8.13 (1H, d, J=8.3Hz), 8.77 (1H, s), 9.40 (1H, br), 9.74 (1H, s).

EI-MS(フリーアイド、m/z) : 344 (M<sup>+</sup>).

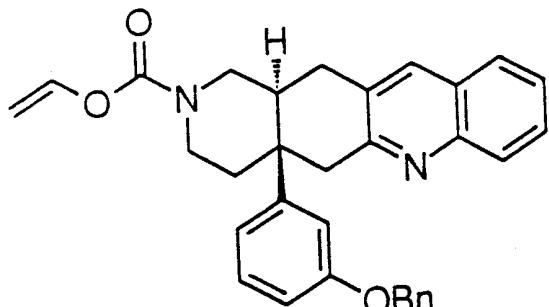
元素分析: C 23H24N2O · 2CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H · 0.4H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C 55.21, H 6.08, N 5.15, S 11.79

実測値: C 55.29, H 6.29, N 5.17, S 11.87

### [参考例3]

(4aR, 12aR)-4a-(3-ベンジルオキシフェニル)-2-ビニロキシカルボニル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリン 3

**3**

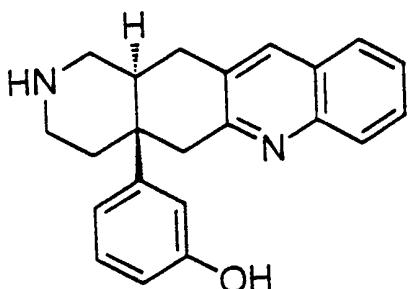
反応容器に水素化ナトリウム (60 %, 79.2 mg), 無水DMF (1 ml) を加えた。これに 0 ℃で (4aR, 12aR)-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン (530 mg, 1.58 mmol) の無水DMF (23 ml) 溶液, ベンジルブロミド (0.20 ml, 1.66 mmol) を加え, 室温で 1 時間攪拌した。反応終了後, 飽和重曹水 (50 ml), 蒸留水 (50 ml), トルエン (250 ml) を加え, 分液した。水層をトルエン (150 ml) で 3 回抽出し, 有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し, 濾過, 濃縮した。531 mg のベンジルエーテル体が得られ, これを精製することなく次反応に供した。

得られたベンジルエーテル体 (531 mg), プロトンスポンジ (534 mg, 2.50 mmol) をジクロロメタン (25 ml) に溶解し, 0 ℃でアルゴン気流下ビニルクロロホルメイト (0.16 ml, 1.87 mmol) を滴下した。室温で 3 時間攪拌した後, 1 N 塩酸 (100 ml × 2 回), 水 (100 ml) で洗浄した後, 硫酸ナトリウムで乾燥し, 濾過, 濃縮した。シリカゲルカラムにより精製し, 目的物 (354 mg, 2 段階 58%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm) 1.79-1.95 (1H, m), 2.20-2.32 (1H, m), 2.42-2.55 (1H, m), 2.87-3.20 (4H, m), 3.28-3.58 (1H, m), 3.76 (1H, d, J=1.6.7 Hz), 3.97-4.10 (1H, m), 4.10-4.30 (1H, m), 4.43-4.53 (1H, m), 4.75-4.90 (1H, m), 4.92 (2H, s), 6.65-6.73 (1H, m), 7.00-7.13 (3H, m), 7.22-7.53 (6H, m), 7.59 (1H, m), 7.63 (1H, d, J=9.9 Hz), 7.68 (1H, d, J=1.1 Hz), 7.76 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=8.2 Hz).

#### [参考例 4]

(4aR, 12aR)-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリン 4 メタンスルホン酸塩

4

(4aR, 12aR)-4a-(3-ベンジルオキシフェニル)-2-ビニロキシカルボニル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリン (85 mg, 0.17 mmol) を酢酸 (4 ml) に溶解し、濃塗酸 (2 ml) を加え、80°Cで1時間攪拌した。反応終了後、室温に戻し、28%アンモニア水 (10 ml), 水 (40 ml), メタノール (10 ml), クロロホルム (40 ml) を加え、分液した。水層をクロロホルム/メタノール (=4/1) の混合溶媒 (50 ml×3回) で抽出し、有機層を集めて乾燥、濃縮した。シリカゲルカラムで精製し、目的物 (32 mg, 56%)を得た。これにメタノール中でメタンスルホン酸 (19 mg) を加え、2メタンスルホン酸塩とした。

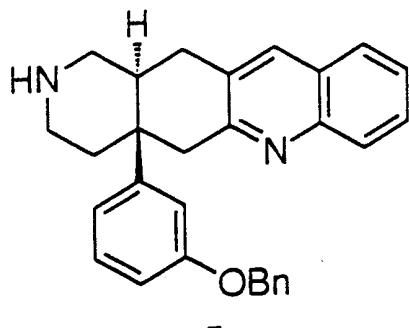
IR (KBr) 3424, 1597, 1442, 1328, 1196, 1058, 785 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6 / D2O, 500 MHz) δ (ppm) 2.02-2.12 (1H, m), 2.39 (s, 6H), 2.45-2.62 (1H, m), 2.73-2.84 (1H m), 3.26-3.32 (1H, m), 3.35-3.54 (6H, m), 3.74 (1H, d, J=17.0 Hz), 6.55 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 6.92 (1H, s), 6.97 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.06 (1H, dd, J=7.8, 8.0 Hz), 7.78 (1H, dd, J=7.5, 7.7 Hz), 7.95 (1H, dd, J=7.5, 8.1 Hz), 8.03 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.12 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.71 (1H, s).

MS (EI, m/z) 330 (M<sup>+</sup>) (フリーアイド).

### [参考例 5]

(4aR, 12aR)-4a-(3-ベンジルオキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリン 5

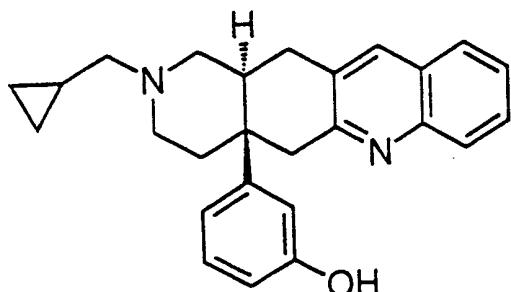
**5**

(4aR, 12aR)-4a-(3-ベンジルオキシフェニル)-2-ビニロキシカルボニル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリン (181 mg, 0.369 mmol) を 10% 塩化水素メタノール溶液 (6 ml) に溶解し、1 時間加熱環流した。0 °C に冷却後、饱和重曹水 (30 ml), 水 (150 ml) を加え、クロロホルム (200 ml, 2 回) で抽出した。有機層を乾燥し、濃縮して目的物 (155 mg) を得た。これを精製することなく次反応に供した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm) 1.75-1.90 (1H, m), 1.95 (1H, br s), 2.17-2.25 (1H, m), 2.37-2.50 (1H, m), 2.66-2.78 (1H, m), 2.82-2.92 (1H, m), 2.97-3.18 (4H, m), 3.37 (1H, dd, J=12.4, 12.4 Hz), 3.73 (1H, d, J=16.7 Hz), 4.93 (2H, s), 6.64-6.69 (1H, m), 7.04-7.16 (3H, m), 7.28-7.44 (6H, m), 7.53-7.60 (1H, m), 7.61-7.66 (1H, m), 7.72 (1H, s), 7.92 (1H, d, J=8.5 Hz).

### [参考例 6]

(4aR, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリン 6 メタンスルホン酸塩

**6**

(4aR, 12aR)-4a-(3-ベンジルオキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリン(84 mg), シクロプロパンカルボアルデヒド(0.0305 ml, 0.40 mmol)を乾燥THF(4 ml)に溶解し, 水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム(84.8 mg, 0.40 mmol), 酢酸(0.0126 ml, 0.22 mmol)を加え, 室温で2時間攪拌した。飽和重曹水(30 ml), 水(30 ml)を加え, クロロホルム(100 ml, 2回)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し, 濃縮した。シリカゲルカラムで精製して(4aR, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-ベンジルオキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリン(78 mg, 2段階 82%)を得た。

(4aR, 12aR)-2-シクロプロピルメチル-4a-(3-ベンジルオキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリン(78 mg, 0.163 mmol)を酢酸(3 ml)に溶解し, 濃塩酸(1.5 ml)を加え, 80°Cで1時間攪拌した。反応終了後, 室温に戻し, 28%アンモニア水(8 ml), 水(50 ml), メタノール(10 ml), クロロホルム(40 ml)を加え, 分液した。水層をクロロホルム/メタノール(=4/1)の混合溶媒(50 ml×3回)で抽出し, 有機層を集めて乾燥, 濃縮して粗生成物(81 mg)を得た。これに、メタノール中でメタンスルホン酸(36 mg)を加え, 2メタンスルホン酸塩とし, セファデックスカラムにより精製して目的物を単離した(55mg, 59%)。

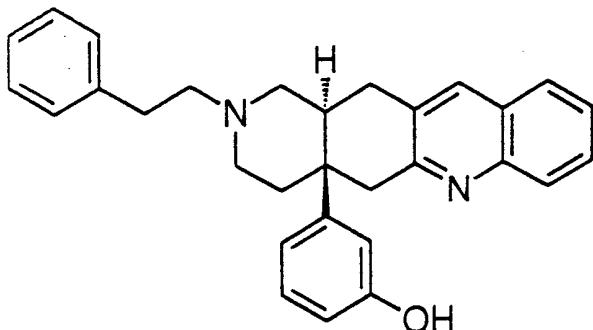
IR(KBr) 3407, 1597, 1440, 1197, 1058, 784, 562, 536 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6 / D2O, 500 MHz) δ(ppm) 0.36-0.46(1H, m) 0.62-0.73(1H, m), 1.06-1.14(1H, m), 2.15-2.20(1H, m), 2.35(6H, s), 2.48-2.58(1H, m), 2.62-2.70(1H, m), 2.75-2.87(1H, m), 3.04-3.14(2H, m), 3.30-3.60(5H, m), 3.71(1H, d, J=17.0 Hz), 3.76-3.82(1H, m), 6.53(1H, dd, J=1.6, 6.0 Hz), 6.91(1H, s), 6.94(1H, d, J=8.2 Hz), 7.00-7.06(1H, m), 7.72(1H, dd, J=7.3, 7.5 Hz), 7.88(1H, dd, J=7.3, 7.9 Hz), 7.97(1H, d, J=8.6 Hz), 8.06(1H, d, J=8.1 Hz), 8.58(1H, s).

MS(EI, m/z) 384(M<sup>+</sup>) (フリーアイド)。

[参考例 7]

(4aR, 12aR)-2-(2-フェネチル)-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 1  
2a-オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリン 7 メタンスルホン酸塩

7

(4aR, 12aR)-4a-(3-ベンジルオキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリン (71 mg), フェニルアセトアルデヒド (30~50% フタル酸ジエチル溶液) (135 mg) を乾燥 THF (4 ml) に溶解し, 水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム (72 mg, 0.34 mmol), 酢酸 (0.011 ml, 0.19 mmol) を加え, 室温で2時間攪拌した。飽和重曹水 (30 ml), 水 (30 ml) を加え, クロロホルム (100 ml, 2回) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し, 濃縮した。シリカゲルカラムで精製し4aR, 12aR)-2-(2-フェネチル)-4a-(3-ベンジルオキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリン (79 mg, 2段階 89%)を得た。

(4aR, 12aR)-2-(2-フェネチル)-4a-(3-ベンジルオキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリン (79 mg, 0.151 mmol) を酢酸 (4 ml) に溶解し, 濃塩酸 (2 ml) を加え, 80°Cで1時間攪拌した。反応終了後, 室温に戻し, 28%アンモニア水 (10 ml), 水 (50 ml) を加え, クロロホルム (50 ml) で3回抽出した。有機層を集めて乾燥, 濃縮し, シリカゲルカラムで精製し目的物 (60 mg, 91%)を得た。これにメタノール中でメタンスルホン酸 (36 mg) を加え, 2メタンスルホン酸塩として単離した。

IR (KBr) 3423, 1654, 1597, 1440, 1328, 1208, 1191, 1058, 785, 562 cm<sup>-1</sup>.  
1H-NMR (DMSO-d6 / D2O, 500 MHz) δ (ppm) 2.10 (1H, m), 2.39 (6H, s), 2.55-2.62 (1H, m), 2.71 (1H, dd, J=12.1, 12.6 Hz), 2.78-2.87 (1H, m), 2.99-3.10 (1H, m), 3.35-3.47 (5H, m), 3.51-3.60 (2H, m), 3.73 (1H, d, J=17.0

Hz), 3.81-3.86 (1H, m), 6.73-6.78 (1H, m), 6.91 (1H, s), 9.98 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.06 (1H, dd, J=7.8, 8.0 Hz), 7.25-7.40 (5H, m), 7.76 (1H, dd, J=7.5, 7.7 Hz), 7.92 (1H, dd, J=7.1, 8.2 Hz), 8.00 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.11 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.67 (1H, s).

MS (EI, m/z) 434 (M+) (フリーアイド).

### [実施例 1]

マウスのカプサイシン誘発咳モデルによる鎮咳作用の評価

#### <咳嗽の誘発>

カプサイシン (30 μM) を超音波ネプライザーにより煙霧質として人口呼吸器で送気することにより、シリコンチューブを通じてマウスの頭部のキャップへ送り、吸入させることにより咳嗽を誘発した。カプサイシンの吸入のための人口呼吸器による送気は、1回用量 5 ml、1分間に 60 回の早さで行った。

#### <実験スケジュール>

薬物投与 15 分前にカプサイシン 3 分間吸入させ、この間に咳嗽が誘発されることを確認した。薬物投与後 15 分、60 分および 120 分にカプサイシンを 3 分間吸入させ、この間に誘発される咳嗽数を測定した。鎮咳効果は、薬物投与前後の咳嗽数より薬物投与前の咳嗽数に対する抑制率を求めて評価した。カプサイシンは 10 % エタノールおよび 10 % Tween 80 溶液に溶解し、生理食塩水にて希釈を行った。薬物は生理食塩水に溶解し、すべて腹腔内に投与した。

#### <化合物2の効果>

カプサイシンの吸入により 22.5 ± 1.2 回 / 3 分の安定した咳嗽が誘発された。この咳嗽は生理食塩水投与ではなんら変化を受けなかった。化合物2 (10 μg / kg) の投与により、投与後 15 分をピークとする有意な咳嗽抑制効果が認められ、時間経過とともに鎮咳効果の減弱が観察された。投与後 120 分では生理食塩水投与群と同レベルにまで回復した。結果を第 1 図に示す。図中のそれぞれの値は、咳嗽数を抑制率で表し、9 例の平均 ± S E を示している。各記号の意味は下記のとおりである。

○： 生理食塩水投与群

●： 化合物2 10 μg / kg (腹腔内) 投与群

\* : p < 0.05 対生理食塩水投与群 (U検定)

投与15分後における化合物2の鎮咳効果の用量反応性を第2図に示した。それぞれの値は、咳嗽数を抑制率で表し、10例の平均±S.E.を示している。この図から算出した化合物2の鎮咳効果のED<sub>50</sub>値は4.2(4.1-4.4) μg / kgであった。

### [実施例2]

#### ラットのカプサイシン誘発咳モデルによる鎮咳作用の評価

SD系雄性ラット、7週齢（日本チャールスリバー）を1群5匹で用いた。

無麻酔のラットを、頭部と体部の2つのアクリル製の円筒からなる容器内に入れた。ラットには、ゴム製の首輪とプラスチック製の首輪を付け、容器の頭部と体部が各々独立するようにした。

咳誘発薬物であるカプサイシンは超音波ネブライザーを用いて霧化し、人工呼吸器を用い、ラットに容器前面から吸入させた。カプサイシンの濃度は60 μMとした。この時の空気の流量は、10 ml×70回/分 (700 ml/min) とした。密閉した体部用ボックスの内圧変化を差圧トランステューサーを介してレコーダーに記録した。この体部用ボックスの内圧変化とラットの身体の動きの肉眼的観察から、咳を確認した。

薬物は蒸留水で希釈し、1または10 mg / 5 ml / kgで皮下投与した。

まず、ラットをホルダーに固定し、60分後に3分間カプサイシンを吸入させ、咳の回数を数えた。この時に9回以上咳をしたものについて、薬物の検討を行った。ラットに薬物を皮下投与し、ホルダーに固定し、30分後に3分間カプサイシンを吸入させ、咳の回数を数えた。各化合物の鎮咳作用は、薬物投与群における、対蒸留水投与群咳回数抑制率で表した。

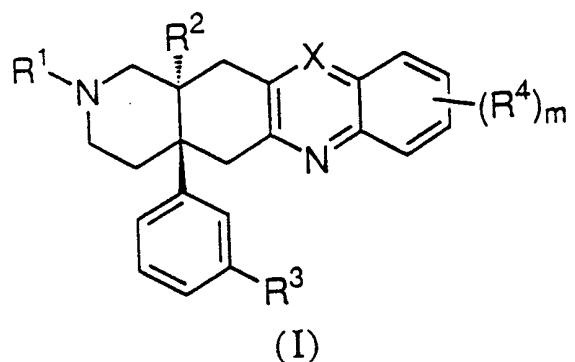
化合物	投与量 (m g / k g)	抑制率 (%)
<u>2</u>	1	7 2. 5
<u>4</u>	1 0	3 4. 0
<u>6</u>	1	3 0. 9
<u>7</u>	1	4 4. 3

### 産業上の利用可能性

本発明の化合物は、強力な鎮咳作用を有する。したがって、これらの化合物およびその薬理学的に許容される酸付加塩は、咳をともなうあらゆる疾患、例えば、感冒、急性気管支炎、慢性気管支炎、気管支拡張症、肺炎、肺結核、ケイ肺およびケイ肺結核、肺癌、上気道炎（咽頭炎、喉頭炎、鼻カタル）、喘息性気管支炎、気管支喘息、小児喘息、（慢性）肺気腫、塵肺（症）、肺線維症、ケイ肺症、肺化膿症、胸膜炎、扁桃炎、咳嗽じんま疹、百日咳等の各種呼吸器疾患や、気管支造影術時、気管支鏡検査時に伴う咳嗽等に適用可能な医薬品として期待できる。

## 請求の範囲

1. 下記の一般式（I）で示されるオクタヒドロイソキノリン誘導体、またはその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分として含有する鎮咳薬。



ここで $R^1$ は炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から7のシクロアルケニルアルキル、炭素数7から13のアラルキル、炭素数3から7のアルケニル、フラン-2-イル-アルキル（ただしアルキル部の炭素は1から5である）、またはチオフェン-2-イル-アルキル（ただしアルキル部の炭素は1から5である）を表し、

$R^2$ は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、または炭素数1から5のアルカノイロキシを表し、

$R^3$ は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイロキシ、または炭素数7から13のアラルキロキシを表し、

XはCHまたはNを表し、

$m$ は0から2の整数を表し、

$m$ 個の $R^4$ はそれぞれ別個に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、ニトロ、アミノ、またはアルキルアミノを表す。

2.  $R'$ が水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルメチル、炭素数5から7のシクロアルケニルメチル、フェニル、ナフチル、炭素数

7から13のフェニルアルキル、炭素数3から7のアルケニル、フラン-2-イル-アルキル（ただしアルキル部分の炭素数が1から5のもの）またはチオフェン-2-イル-アルキル（ただしアルキル部分の炭素数が1から5のもの）である請求項1のオクタヒドロイソキノリン誘導体、またはその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分として含有する鎮咳薬。

3.  $R^1$ が水素、メチル、エチル、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、シクロペンテニルメチル、シクロヘキセニルメチル、ベンジル、フェネチル、トランス-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、アリル、フラン-2-イル-メチルまたはチオフェン-2-イル-メチルである請求項1のオクタヒドロイソキノリン誘導体、またはその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分として含有する鎮咳薬。

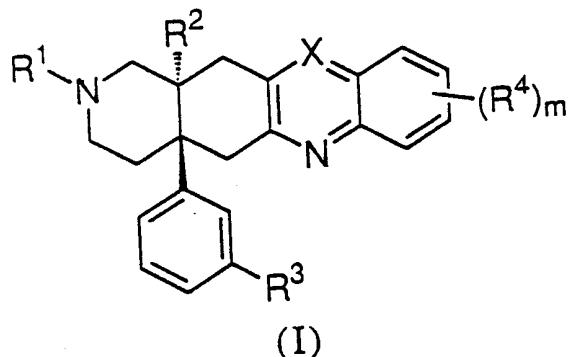
4.  $R^2$ が水素、ヒドロキシ、アセトキシまたはメトキシである請求項1のオクタヒドロイソキノリン誘導体、またはその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分として含有する鎮咳薬。

5.  $R^3$ が水素、ヒドロキシ、アセトキシ、メトキシまたはベンジロキシである請求項1のオクタヒドロイソキノリン誘導体、またはその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分として含有する鎮咳薬。

6.  $R^4$ がフッ素、塩素、臭素、メチル、メトキシ、ニトロまたはアミノである請求項1のオクタヒドロイソキノリン誘導体、またはその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分として含有する鎮咳薬。

7.  $m$ が0である請求項1のオクタヒドロイソキノリン誘導体、またはその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分として含有する鎮咳薬。

8. 下記の一般式（I）で示されるオクタヒドロイソキノリン誘導体、またはその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分として含む薬剤を咳を伴う疾患有する患者に投与することを特徴とする咳嗽抑止方法。



ここでR<sup>1</sup>は炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から7のシクロアルケニルアルキル、炭素数7から13のアラルキル、炭素数3から7のアルケニル、フランー2-イルーアルキル（ただしアルキル部の炭素は1から5である）、またはチオフェンー2-イルーアルキル（ただしアルキル部の炭素は1から5である）を表し、

R<sup>2</sup>は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、または炭素数1から5のアルカノイロキシを表し、

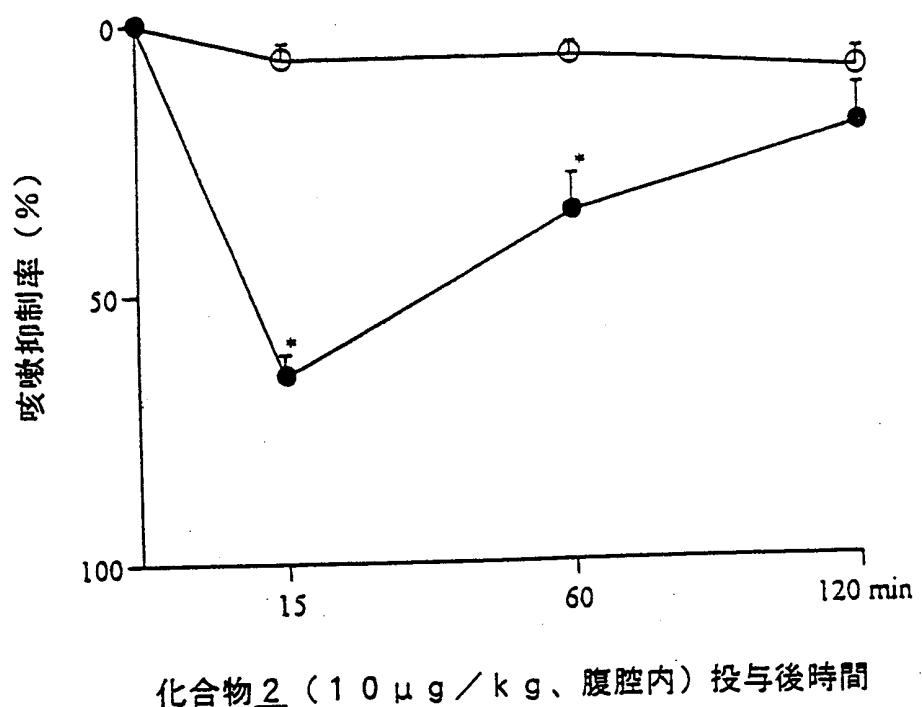
R<sup>3</sup>は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイロキシ、または炭素数7から13のアラルキロキシを表し、

XはCHまたはNを表し、

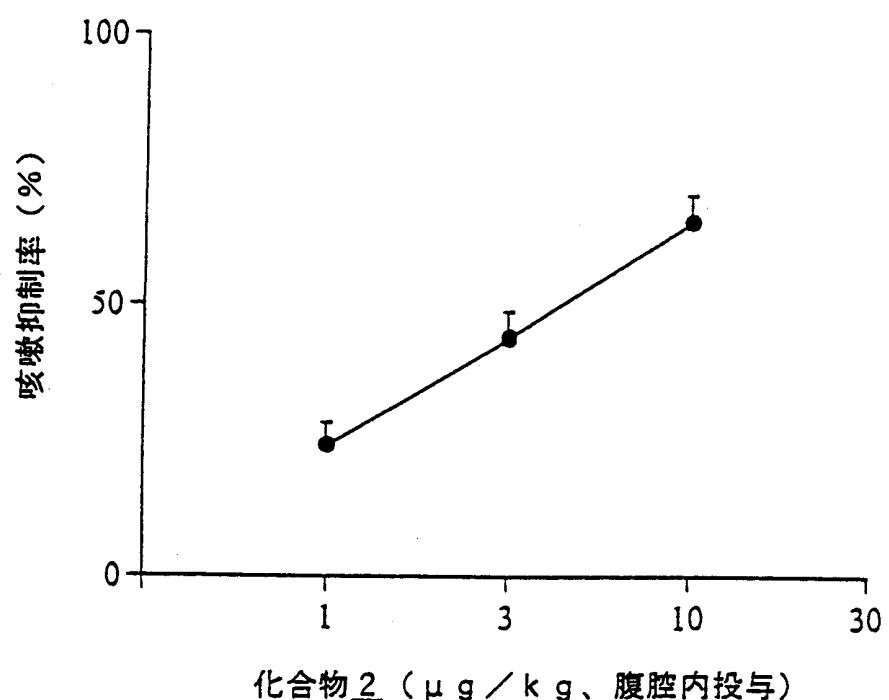
mは0から2の整数を表し、

m個のR<sup>4</sup>はそれぞれ別個に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、ニトロ、アミノ、またはアルキルアミノを表す。

第1図



第2図



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03088

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/47, 495, C07D471/04

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

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/47, 495, C07D471/04

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)  
CA (STN), REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 4-275288, A (Toray Industries, Inc.), 30 September, 1992 (30. 09. 92) (Family: none)	1-7
A	WO, 93/1186, A1 (DR. LO ZAMBELETTI S.P.A.), 21 January, 1993 (21. 01. 93) (Family: none)	1-7

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

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

"E" earlier document 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  
29 September, 1998 (29. 09. 98)

Date of mailing of the international search report  
6 October, 1998 (06. 10. 98)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Faxsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03088

### Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 8  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**It is an invention which pertains to methods for treatment of the human body by therapy.**
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

### Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**  The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl<sup>6</sup> A 61 K 31/47, 495, C 07 D 471/04

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl<sup>6</sup> A 61 K 31/47, 495, C 07 D 471/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

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

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 4-275288, A (東レ株式会社), 30. 9月. 1992 (30. 09. 92) (ファミリーなし)	1-7
A	WO, 93/1186, A 1, (DR. LO ZAMBELETTI S.P.A.), 21. 1月. 1993 (21. 01. 93) (ファミリーなし)	1-7

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 29. 09. 98	国際調査報告の発送日 06.10.98
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 小柳 正之 印 4C 8317 電話番号 03-3581-1101 内線 3454

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの1の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ 8 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。

つまり、

人の治療方法に係る発明である。

2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの2の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。