明　細　書

発明の名称 ： ストレス関連障害の治療又は予防用医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、選択的オピオイドδ受容体アゴニストを有効成分として含む、ストレス関連障害、ストレス誘発性の不安障害、又はうつ病を併発したストレス関連障害若しくは不安障害の治療又は予防用医薬組成物に関する。

本願は、２０２１年２月２６日に、日本に出願された特願２０２１－０３０９７４号、及び２０２１年７月１５日に、日本に出願された特願２０２１－１１７３３８号に基づき優先権を主張し、その内容をここに援用する。

背景技術

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

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

これまでに、オピオイドδ受容体アゴニストとしては、様々な化合物が報告されており、その鎮痛作用、抗うつ作用及び抗不安作用が実証されている（特許文献１～６、非特許文献１～３）。

ところで、恐怖記憶の形成は、危険や脅威を回避するための防御反応であり、全ての動物に備わっている本能的行動である。恐怖記憶は、一度獲得されると長期間にわたって保持されるが、これ以上恐怖を感じる必要がないことを新たに学習すると、恐怖記憶の消去が起こる。例えば、心的外傷後ストレス障害（ＰＴＳＤと略す場合がある）は、恐怖体験によって形成された恐怖記憶が、これ以上恐怖を感じる必要がないにもかかわらず消去されない疾患であり、恐怖記憶制御の異常がその発症や病態に関連していると考えられ

ている。ＰＴＳＤは、フラッシュバック若しくは悪夢や繰り返される再体験症状、想起刺激の回避、精神活動の低下による精神麻痺症状、又はイライラ若しくは不眠などの過覚醒症状などが主症状である。従来、ＰＴＳＤの薬物療法としては、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（ＳＳＲＩと略す場合がある）、又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（ＳＮＲＩと略す場合がある）などの抗うつ薬が第一選択薬であり、非定型抗精神病薬、又はベンゾジアゼピン系薬剤などが第二選択薬とされているが、いずれも対症療法であり、恐怖神経回路に選択性のある薬剤は実用化されていない。

一方、オピオイドδ受容体アゴニストの不安又は恐怖記憶の消去促進作用については、既にＳＮＣ８０及びＫＮＴ－１２７について報告されている（非特許文献４、５）。動物モデルとして文脈的恐怖条件づけ試験が用いられ、前記化合物は不安又は恐怖記憶の消去による抗不安作用を示すものの、不安又は恐怖記憶の消去学習を促進する作用はＫＮＴ－１２７のみで認められている。また、オピオイドκ受容体（ＫＯＲと略す場合がある）では、ストレスの多い状況で、内因性ペプチドであるダイノルフィンが放出され、ＫＯＲ活性化が嫌悪記憶の形成と消去に寄与することが示唆されている（非特許文献６）。

しかしながら、ＰＴＳＤなどの治療では、認知行動療法も行われるが、治療効果は不十分であり、予後も悪いので、新しい治療方法が求められている。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：特表２００６－５２２７７５号公報

特許文献2：国際公開第２００１／０４６１９２号

特許文献3：国際公開第２００８／００１８５９号

特許文献4：国際公開第２０１３／０３５８３３号

特許文献5：国際公開第２０１４／０２１２７３号

特許文献6：国際公開第２０１４／１３６３０５号

非特許文献

[0004] 非特許文献1：Tetrahedron,2011,67,6682-6668

非特許文献2：European Journal of Pharmacology 276 (1995) 131-135

非特許文献3：European Journal of Pharmacology 322 (1997) 27-30

非特許文献4：Neuropharmacology, 160 (2019) 107792

非特許文献5：Journal of Pharmacological Sciences 139(3) (2019) 174-179

非特許文献6：Journal of Neuroscience 32(27) (2012) 9335-9343

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明の課題は、ストレス関連障害、ストレス誘発性の不安障害、又はうつ病を併発したストレス関連障害若しくは不安障害の治療又は予防に有用な医薬を提供することである。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、上記課題を達成するために鋭意検討を行ったところ、選択的オピオイドδ受容体アゴニストを有効成分として含み、好ましくは、前記選択的オピオイドδ受容体アゴニストが、更にオピオイドμ受容体アンタゴニスト作用及びオピオイドκ受容体アンタゴニスト作用を有する医薬組成物が、ストレス関連障害、ストレス誘発性の不安障害、又はうつ病を併発したストレス関連障害若しくは不安障害の治療又は予防に有用であることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、以下の態様を含む。

[0007] ［１］

選択的オピオイドδ受容体アゴニストを有効成分として含む、ストレス関連障害、ストレス誘発性の不安障害、又はうつ病を併発したストレス関連障害若しくは不安障害の治療又は予防用医薬組成物；

［２］

前記選択的オピオイドδ受容体アゴニストが、更にオピオイドκ受容体アンタゴニスト作用を有する、［１］に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［３］

前記選択的オピオイドδ受容体アゴニストが、更にオピオイドμ受容体アンタゴニスト作用及びオピオイドκ受容体アンタゴニスト作用を有する、［１］又は［２］に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［４］

前記ストレス関連障害が、急性ストレス障害、心的外傷後ストレス障害、又は適応障害である、［１］～［３］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［５］

前記ストレス関連障害が、急性ストレス障害又は心的外傷後ストレス障害である、［１］～［４］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［６］

心的外傷後ストレス障害の治療又は予防用医薬組成物であって、心的外傷的出来事の後に始まる、その心的外傷的出来事に関連した侵入症状の抑制作用、心的外傷的出来事に関連する刺激の持続的回避の抑制作用、又は心的外傷的出来事に関連した認知と気分の陰性の変化の抑制作用を有する、［４］又は［５］に記載の治療又は予防用医薬組成物；

[0008] ［７］

心的外傷的出来事の後に始まる、その心的外傷的出来事に関連した侵入症状が、

以下の（１）～（５）の少なくとも１つの症状である、［６］に記載の治療又は予防用医薬組成物：

（１）心的外傷的出来事の反復的、不随意的、及び侵入的で苦痛な記憶；

（２）夢の内容と感情又はそのいずれかが心的外傷的出来事に関連している、反復的で苦痛な夢；

（３）心的外傷的出来事が再び起こっているように感じる、又はそのように行動する解離症状；

（４）心的外傷的出来事の側面を象徴する又はそれに類似する、内的又は外的なきっかけに曝露された際の強烈な又は遷延する心理的苦痛；及び

（５）心的外傷的出来事の側面を象徴する又はそれに類似する、内的又は外的なきっかけに対する顕著な生理学的反応；

［８］

フラッシュバックを抑制する、［１］～［７］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［９］

心的外傷に関する出来事や、関連する事柄を回避することを抑制する、［１］～［８］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［１０］

心的外傷的出来事の記憶の消去の促進作用、及び／又は心的外傷的出来事の記憶の再固定化の阻害作用を有する、［１］～［９］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［１１］

前記心的外傷的出来事の記憶の消去の促進作用が、心的外傷的出来事の記憶の消去学習の促進作用である、［１０］に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［１２］

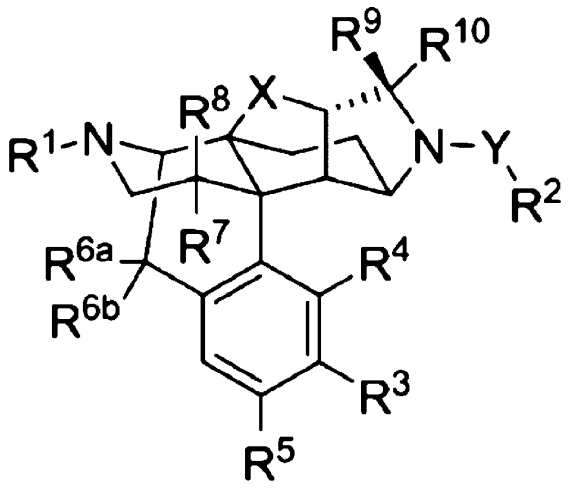
恐怖記憶からの恐怖感を緩和する、［１］～［１１］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［１３］

前記選択的オピオイドδ受容体アゴニストが、次の一般式（Ｉ）：

[0009]

[化1]



（Ｉ）

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

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

ここで、Ｒ[2]はＲ[2]の環構成原子である炭素原子を介してＹと結合し、

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

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

R^7及びR^8は同一又は異なって、水素；フッ素又はヒドロキシを表し、

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

ＸはＯ又はCH_2を表し、

そして、ＹはＣ（＝Ｏ）を表す。

但し、R^1のC_{1-10}アルキル；シクロアルキル部分の炭素原子数が３～６で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるシクロアルキルアルキルのアルキレン部分及びシクロアルキル部分；アリール部分の炭素原子数が６～１０で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるアラルキルのアルキレン部分；並びにヘテロアリール部分がＮ、Ｏ及びＳから選択される１～４個のヘテロ原子を環構成原子として含み、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるヘテロアリールアルキルのアルキレン部分は、１～６個のハロゲン；ヒドロキシ；C_{1-6}アルコキシ；C_{6-10}アリールオキシ；C_{1-6}アルカノイル；C_{1-6}アルカノイルオキシ；カルボキシル；アルコキシ部分の炭素原子数が１～６であるアルコキシカルボニル；カルバモイル；アルキル部分の炭素原子数は１～６であるアルキルカルバモイル；アルキル部分の炭素原子数は１～６であるジアルキルカルバモイル；アルキル部分の炭素原子数が１～６であるアルキルスルホニル；アミノスルホニル；アルキル部分の炭素原子数が１～６であるアルキルスルフィニル；アルキル部分の炭素原子数が１～６であるアルキルチオ；１～６個のハロゲンで置換されたC_{1-6}アルコキシ；アリール部分の炭素原子数が６～１０であるアリールカルボニルから選択される少なくとも１個の置換基で置換されていても良く、

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

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

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

更にR^1がC_{1-10}アルキルの場合、$NR^{11}R^{12}$で置換されていても良く、ここでR^{11}及びR^{12}は同一又は異なって、水素；C_{1-10}アルキル；若しくはアリール部分の炭素原子数が６～１０で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるアラルキルであるか、又はR^{11}とR^{12}と、R^{11}及びR^{12}が結合し

ている窒素原子、更に所望により１～２個のヘテロ原子とが一緒になって５～７員環を形成してもよく、そしてまたR1のアリール部分の炭素原子数が６～１０で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるアラルキルのアルキレン部分は、フェニル又は１～３個のハロゲンで置換されたC1-6アルキルから選択される少なくとも１個の置換基で置換されていても良い。）

で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物である、［１］～［１２］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

[0010] ［１４］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、R1がC1-10アルキル；シクロアルキル部分の炭素原子数が３～６で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるシクロアルキルアルキル；又はアリール部分の炭素原子数が６～１０で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるアラルキルである化合物である、［１３］に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［１５］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、R1がシクロアルキル部分の炭素原子数が３～６で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるシクロアルキルアルキルである化合物である、［１３］又は［１４］に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［１６］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、R1がヒドロキシで置換されたC2-6アルキル；１～６個のハロゲンで置換されたC1-6アルキル；又はC1-6アルコキシで置換されたC2-6アルキルである化合物である、［１３］に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［１７］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、R1がアリル、フルオロプロピル、２－(ピリジン－3－イル)エチル、２－（メチルスルホニル）エチル又は２－（アミノスルホニル）エチルである化合物である、［１３］に記載の治療又

は予防用医薬組成物；

［１８］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}がＮ、Ｏ及びＳから選択される１～４個のヘテロ原子と少なくとも１つの炭素原子を環構成原子として含み、そして隣接する環構成原子の少なくとも１組は２重結合を有し、さらに少なくとも１つのオキソ基で置換されている５～７員のヘテロ環若しくは該ヘテロ環にベンゼン環が縮合したヘテロ環、又はピリジン　１－オキシドである化合物である、［１３］～［１７］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［１９］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}が１～３個のフッ素で置換されたＣ$_{1-10}$アルキル及び置換されていないＣ$_{1-10}$アルキルから選択される１～４個の置換基で置換されていても良いピリジン　１－オキシドである化合物である、［１３］～［１８］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

[0011] ［２０］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}がピリジン　１－オキシドである化合物である、［１３］～［１９］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［２１］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}が１～３個のフッ素で置換されたＣ$_{1-10}$アルキル及び置換されていないＣ$_{1-10}$アルキルから選択される１～４個の置換基で置換されていても良いピリジン－２（１Ｈ）－オンである化合物である、［１３］～［１８］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［２２］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}がピリジン－２（１Ｈ）－オン；１－Ｃ$_{1-6}$アルキルピリジン－２（１Ｈ）－オン；又は６－Ｃ$_{1-6}$アルキル

ピリジン－２（１Ｈ）－オンである化合物である、［１３］～［１８」及び［２１］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［２３］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^2が１～３個のフッ素で置換されたC_{1-10}アルキル及び置換されていないC_{1-10}アルキルから選択される１～４個の置換基で置換されていても良いピリジン－４（１Ｈ）－オンである化合物である、［１３］～［１８］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［２４］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^2がピリジン－４（１Ｈ）－オン又は１－C_{1-6}アルキルピリジン－４（１Ｈ）－オンである化合物である、［１３］～［１８］及び［２３］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［２５］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^2が１～３個のフッ素で置換されたC_{1-10}アルキル及び置換されていないC_{1-10}アルキルから選択される１～３個の置換基で置換されていても良いピリダジン－３（２Ｈ）－オンである化合物である、［１３］～［１８］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［２６］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^2がピリダジン－３（２Ｈ）－オンである化合物である、［１３］～［１８］及び［２５］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

[0012] ［２７］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^2がC_{1-10}アルキル及び１～３個のフッ素で置換されたC_{1-10}アルキルから選択される１～３個の置換基で置換されていても良いピラジン－２（１Ｈ）－オンである化合物である、［１３］～［１８］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［２８］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}がピラジン－２（１Ｈ）－オンである化合物である、［１３］～［１８］及び［２７］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［２９］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}が１～３個のフッ素で置換されたＣ$_{1-10}$アルキル及び置換されていないＣ$_{1-10}$アルキルから選択される１～３個の置換基で置換されていても良い４Ｈ－ピラン－４－オン又は２Ｈ－ピラン－２－オンである化合物である、［１３］～［１８］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［３０］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}が４Ｈ－ピラン－４－オン又は２Ｈ－ピラン－２－オンである化合物である、［１３］～［１８］及び［２９］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［３１］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}が１～３個のフッ素で置換されたＣ$_{1-10}$アルキル及び置換されていないＣ$_{1-10}$アルキルから選択される１～３個の置換基で置換されていても良いキノリン－２（１Ｈ）－オンである化合物である、［１３］～［１８］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［３２］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}がキノリン－２（１Ｈ）－オンである化合物である、［１３］～［１８］及び［３１］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［３３］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}が１～３個のフッ素で置換されたＣ$_{1-10}$アルキル及び置換されていないＣ$_{1-10}$アルキルから選択される１～３個の置換基で置換されていても良い、ピリミジン－４（３Ｈ）－オン又は

ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンである化合物である、［１３］～［１８］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

[0013] ［３４］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^2がピリミジン－４（３Ｈ）－オン又はピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンである化合物である、［１３］～［１８］及び［３３］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［３５］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、ＸがＣＨ$_2$である化合物である、［１３］～［３４］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［３６］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^3及びR^4のうち、一方がヒドロキシで、他方が水素である化合物である、［１３］～［３５］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［３７］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^3がハロゲン；シアノ；カルバモイル；C_{1-6}アルコキシ；C_{1-6}アルカノイルオキシ；アミノ；又はアシル部分の炭素原子数は２～６であるアシルアミノで、R^4が水素又はヒドロキシで、R^5が水素である化合物である、［１３］～［３５］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［３８］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^3がヒドロキシ；カルバモイル；又はC_{1-6}アルカノイルオキシで、R^4が水素で、R^5が水素である化合物である、［１３］～［３５］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［３９］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^3がヒドロキシで、R^4が水素で、R^5が水素である化合物である、［１３］～［３５］のいずれか１項に記載

の治療又は予防用医薬組成物；

［４０］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^3、R^4及びR^5が全て水素である化合物である、［１３］～［３５］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［４１］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^8、R^9及びR^{10}が全て水素である化合物である、［１３］～［４０］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

[0014] ［４２］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^5、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^8、R^9及びR^{10}が水素で、

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

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

ここで、R^2はR^2の環構成原子である炭素原子を介してＹと結合し、

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

ＸがＣH_2で、

そして、ＹがＣ（＝Ｏ）であり、

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

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

そして、R^1のアリール部分の炭素原子数が６～１０で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるアラルキルのアリール部分；R^3及びR^4のC_{6-10}アリールオキシのアリール部分は、

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

Ｒ[2]のヘテロ環は、オキソ基の他、上述したＲ[1]のアリール部分の炭素原子数が６～１０で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるアラルキルのアリール部分が有していても良い置換基を有していても良く、また、Ｒ[2]のピリジン　１－オキシドは、上述したＲ[1]のアリール部分の炭素原子数が６～１０で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるアラルキルのアリール部分が有していても良い置換基を有していても良く、

更にＲ[1]のアリール部分の炭素原子数が６～１０で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるアラルキルのアルキレン部分は、フェニル又は１～３個のハロゲンで置換されたＣ$_{1-6}$アルキルから選択される少なくとも１個の置換基で置換されていても良い化合物である、［１３］に記載の治療又は予防用医薬組成物；

[0015] ［４３］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ[1]がＣ$_{1-6}$アルキル；シクロアルキル部分の炭素原子数が３～６で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるシクロアルキルアルキル；又はアリール部分の炭素原子数が６～１０で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるアラルキルである化合物である、［１３］又は［４２］に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［４４］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ[1]がシクロアルキルアルキルであって、シクロアルキル部分の炭素原子数が３～６であり、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるシクロアルキルアルキルである化合物である、［１３］、［４２］、又は［４３］に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［４５］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ[1]がヒドロキシで置換されたＣ$_{2-6}$アルキル；１～６個のハロゲンで置換されたＣ$_{1-6}$アルキル；又はＣ$_{1-6}$アルコキシで置換されたＣ$_{2-6}$アルキルである化合物である、［１３］又は［４２］に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［４６］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ[1]がアリル、フルオロプロピル、２－(ピリジン－3－イル)エチル、２－（メチルスルホニル）エチル又は２－（アミノスルホニル）エチルである化合物である、［１３］又は［４２］に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［４７］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ[2]が１～３個のフッ素で置換されたＣ$_{1-10}$アルキル及び置換されていないＣ$_{1-10}$アルキルから選択される置換基で置換されていても良いピリジン　１－オキシド、ピリジン－２（１Ｈ）－オン、ピリジン－４（１Ｈ）－オン、ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、ピラジン－２（１Ｈ）－オン、４Ｈ－ピラン－４－オン、２Ｈ－ピラン－２－オン、キノリン－２（１Ｈ）－オン、ピリミジン－４（３Ｈ）－オン又はピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）―ジオンである化合物である、［１３］及び［４２］～［４６］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［４８］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ[2]がＣ$_{1-10}$アルキル及び１～３個のフッ素で置換されたＣ$_{1-10}$アルキルから選択される１～４個の置換基で置換されていても良いピリジン　１－オキシドである化合物である、［１３］及び［４２］～［４７］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

[0016] ［４９］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ[2]がピリジン　１－オキシドである化合物である、［１３］及び［４２］～［４８］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［５０］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ[2]がＣ$_{1-10}$アルキル及び１～３個のフッ素で置換されたＣ$_{1-10}$アルキルから選択される１～４個の置換基で置換されていても良いピリジン－２（１Ｈ）－オンである化合物である、［１３］及び［４２］～［４７］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組

成物；

［５１］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}がピリジン－２（１Ｈ）－オン；１－Ｃ$_{1-6}$アルキルピリジン－２（１Ｈ）－オン；又は６－Ｃ$_{1-6}$アルキルピリジン－２（１Ｈ）－オンである化合物である、［１３］及び［４２］～［４７］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［５２］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}が１～３個のフッ素で置換されたＣ$_{1-10}$アルキル及び置換されていないＣ$_{1-10}$アルキルから選択される１～４個の置換基で置換されていても良いピリジン－４（１Ｈ）－オンである化合物である、［１３］及び［４２］～［４７］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［５３］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}がピリジン－４（１Ｈ）－オン又は１－Ｃ$_{1-6}$アルキルピリジン－４（１Ｈ）－オンである化合物である、［１３］、［４２］～［４７］及び［５２］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［５４］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}が１～３個のフッ素で置換されたＣ$_{1-10}$アルキル及び置換されていないＣ$_{1-10}$アルキルから選択される１～３個の置換基で置換されていても良いピリダジン－３（２Ｈ）－オンである化合物である、［１３］及び［４２］～［４７］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［５５］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}がピリダジン－３（２Ｈ）－オンである化合物である、［１３］、［４２］～［４７］及び［５４］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［５６］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}が１～３個のフッ素で置換されたＣ$_{1-10}$アルキル及び置換されていないＣ$_{1-10}$アルキルから選択される１～３個の置換基で置換されていても良いピラジン－２（１Ｈ）－オンである化合物である、［１３］及び［４２］～［４７］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［５７］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}がピラジン－２（１Ｈ）－オンである化合物である、［１３］、［４２］～［４７］及び［５６］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

[0017] ［５８］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}が１～３個のフッ素で置換されたＣ$_{1-10}$アルキル及び置換されていないＣ$_{1-10}$アルキルから選択される１～３個の置換基で置換されていても良い、４Ｈ－ピラン－４－オン又は２Ｈ－ピラン－２－オンである化合物である、［１３］及び［４２］～［４７］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［５９］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}が４Ｈ－ピラン－４－オン又は２Ｈ－ピラン－２－オンである化合物である、［１３］、［４２］～［４７］及び［５８］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［６０］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}が１～３個のフッ素で置換されたＣ$_{1-10}$アルキル及び置換されていないＣ$_{1-10}$アルキルから選択される１～３個の置換基で置換されていても良いキノリン－２（１Ｈ）－オンである化合物である、［１３］及び［４２］～［４７］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［６１］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}がキノリン－２（１Ｈ）－オンである化合物である、［１３］、［４２］～［４７］及び［６０］のいずれ

か１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［６２］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^2が１～３個のフッ素で置換されたC_{1-10}アルキル及び置換されていないC_{1-10}アルキルから選択される１～３個の置換基で置換されていても良い、ピリミジン－４（３Ｈ）－オン又はピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンである化合物である、［１３］及び［４２］～［４７］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［６３］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^2がピリミジン－４（３Ｈ）－オン又はピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンである化合物である、［１３］、［４２］～［４７］及び［６２］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

[0018] ［６４］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^3及びR^4のうち、一方がヒドロキシで、他方が水素である化合物である、［１３］及び［４２］～［６３］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［６５］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^3がハロゲン；シアノ；カルバモイル；C_{1-6}アルコキシ；C_{1-6}アルカノイルオキシ；アミノ；又はアシル部分の炭素原子数は２～６であるアシルアミノで、R^4が水素又はヒドロキシである化合物である、［１３］及び［４２］～［６３］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［６６］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^3がヒドロキシ；カルバモイル；又はC_{1-6}アルカノイルオキシで、R^4が水素である化合物である、［１３］及び［４２］～［６３］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［６７］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ[3]がヒドロキシで、Ｒ[4]が水素である化合物である、［１３］及び［４２］～［６３］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

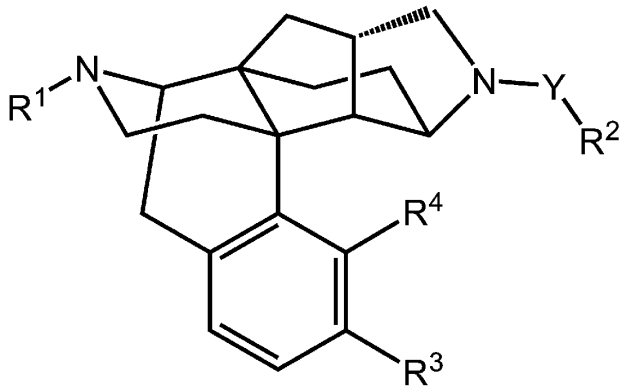
［６８］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ[3]及びＲ[4]が水素である化合物である、［１３］及び［４２］～［６３］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［６９］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、次の一般式（ＩＩ）：

[0019] [化2]



（ＩＩ）

（式中、Ｒ[1]が水素；Ｃ$_{1-6}$アルキル；又はシクロアルキル部分の炭素原子数は３～６で、アルキレン部分の炭素原子数は１～５であるシクロアルキルアルキルであり、

Ｒ[2]が１又は２個の窒素原子と少なくとも１つの炭素原子を環構成原子として含み、そして隣接する環構成原子の少なくとも１組は２重結合を有し、さらに少なくとも１つのオキソ基で置換されている５～７員のヘテロ環、又はピリジン　１－オキシドを表し、

ここで、Ｒ[2]はＲ[2]の環構成原子である炭素原子を介してＹと結合し、

Ｒ[3]及びＲ[4]は同一又は異なって、水素又はヒドロキシ；又はＣ$_{1-6}$アルコキ

シであり、

ＹがＣ（＝Ｏ）であり、

但し、Ｒ[1]のＣ$_{1-6}$アルキル；シクロアルキル部分の炭素原子数が３～６で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるシクロアルキルアルキルのアルキレン部分及びシクロアルキル部分は、１～６個の

ハロゲン；ヒドロキシ；及びＣ$_{1-6}$アルコキシから選択される少なくとも１個の置換基で置換されていても良く、

そして、Ｒ[2]のヘテロ環は、オキソ基の他、

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

また、Ｒ[2]のピリジン　１－オキシドは、

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

い）で表される化合物である、［１３］に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［７０］

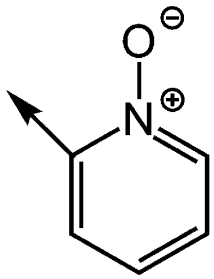
前記一般式（ＩＩ）で表される化合物が、Ｒ[1]がシクロアルキルアルキルであって、シクロアルキル部分の炭素原子数が３～６であり、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるシクロアルキルアルキルである化合物である、［６９］に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［７１］

前記一般式（ＩＩ）で表される化合物が、Ｒ[2]が、

式（ＩＩＩ）：

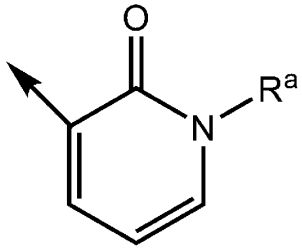
[0020] [化3]



（ＩＩＩ）

；式（ＩＶ）：

[0021] [化4]

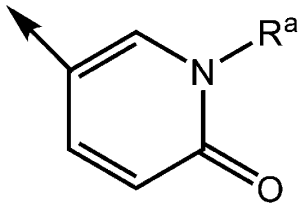


（ＩＶ）

；式（Ｖ）：

[0022]

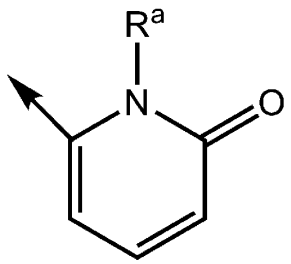
[化5]



（Ｖ）

；又は式（ＶＩ）：

[0023] [化6]



（ＶＩ）

（式ＩＩＩ～ＶＩにおいて、R^aは水素又はC_{1-6}アルキルであり、矢印の位置でＹと結合する）である化合物である、［６９］又は［７０］に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［７２］

前記一般式（ＩＩ）で表される化合物が、R^3がヒドロキシである化合物である、［６９］～［７１］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

［７３］

前記一般式（ＩＩ）で表される化合物が、R^4が水素である化合物である、［６９］～［７２］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

[0024] ［７４］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、

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

５ａ－メタノナフト［１，２－ｅ］インドール－３－カルボニル）ピリジン－１－オキシド、

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

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

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

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

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

６－（（１Ｓ，３ａＲ，５ａＳ，６Ｒ，１１ｂＲ，１１ｃＳ）－１４－（

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

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

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

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

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

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

ン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

５－（（１Ｓ，３ａＲ，５ａＳ，６Ｒ，１１ｂＲ，１１ｃＳ）－１４－（シクロプロピルメチル）－１０－ヒドロキシ－２，３，３ａ，４，５，６，７，１１ｃ－オクタヒドロ－１Ｈ－６，１１ｂ－（エピミノエタノ）－１，５ａ－メタノナフト［１，２－ｅ］インドール－３－カルボニル）－１－エチルピリジン－２（１Ｈ）－オンから選択される少なくとも１つの化合物である、［１３］に記載の治療又は予防用医薬組成物；

[0025] ［７５］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、

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

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

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

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

６－（（１Ｓ，３ａＲ，５ａＳ，６Ｒ，１１ｂＲ，１１ｃＳ）－１４－（シクロプロピルメチル）－１０－メトキシ－２，３，３ａ，４，５，６，７，１１ｃ－オクタヒドロ－１Ｈ－６，１１ｂ－（エピミノエタノ）－１，５ａ－メタノナフト［１，２－ｅ］インドール－３－カルボニル）ピリジン－２（１Ｈ）－オンから選択される少なくとも１つの化合物である、［１３］に記載の治療又は予防用医薬組成物；又は

[0026] ［７６］

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、

２－（（１Ｓ，３ａＲ，５ａＳ，６Ｒ，１１ｂＲ，１１ｃＳ）－１４－（

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

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

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

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

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

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

チルピリジン－２（１Ｈ）－オンから選択される少なくとも１つの化合物である、［１３］及び［６９］～［７３］のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[0027] また、本発明は、以下の側面を有する。

＜１＞

選択的オピオイドδ受容体アゴニストを有効成分として含む、ストレス関連障害、ストレス誘発性の不安障害、又はうつ病を併発したストレス関連障害若しくは不安障害の治療又は予防用医薬組成物；

＜２＞

前記選択的オピオイドδ受容体アゴニストが、更にオピオイドκ受容体アンタゴニスト作用を有する、＜１＞に記載の治療又は予防用医薬組成物；

＜３＞

前記選択的オピオイドδ受容体アゴニストが、更にオピオイドμ受容体アンタゴニスト作用及びオピオイドκ受容体アンタゴニスト作用を有する、＜１＞又は＜２＞に記載の治療又は予防用医薬組成物；

＜４＞

前記ストレス関連障害が、急性ストレス障害、心的外傷後ストレス障害、又は適応障害である、＜１＞～＜３＞のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

＜５＞

前記ストレス関連障害が、急性ストレス障害又は心的外傷後ストレス障害である、＜１＞～＜４＞のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

＜６＞

心的外傷後ストレス障害の治療又は予防用医薬組成物であって、心的外傷的出来事の後に始まる、その心的外傷的出来事に関連した侵入症状の抑制作用、心的外傷的出来事に関連する刺激の持続的回避の抑制作用、又は心的外傷的出来事に関連した認知と気分の陰性の変化の抑制作用を有する、＜４＞

又は＜５＞に記載の治療又は予防用医薬組成物；

＜７＞

心的外傷的出来事の後に始まる、その心的外傷的出来事に関連した侵入症状が、

以下の（１）～（５）の少なくとも１つの症状である、＜６＞に記載の治療又は予防用医薬組成物：

（１）心的外傷的出来事の反復的、不随意的、及び侵入的で苦痛な記憶；

（２）夢の内容と感情又はそのいずれかが心的外傷的出来事に関連している、反復的で苦痛な夢；

（３）心的外傷的出来事が再び起こっているように感じる、又はそのように行動する解離症状；

（４）心的外傷的出来事の側面を象徴する又はそれに類似する、内的又は外的なきっかけに曝露された際の強烈な又は遷延する心理的苦痛；及び

（５）心的外傷的出来事の側面を象徴する又はそれに類似する、内的又は外的なきっかけに対する顕著な生理学的反応；

＜８＞

フラッシュバックを抑制する、＜１＞～＜７＞のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

＜９＞

心的外傷に関する出来事や、関連する事柄を回避することを抑制する、＜１＞～＜８＞のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

＜１０＞

心的外傷的出来事の記憶の消去の促進作用、及び／又は心的外傷的出来事の記憶の再固定化の阻害作用を有する、＜１＞～＜９＞のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

＜１１＞

前記心的外傷的出来事の記憶の消去の促進作用が、心的外傷的出来事の記憶の消去学習の促進作用である、＜１０＞に記載の治療又は予防用医薬組成

物；

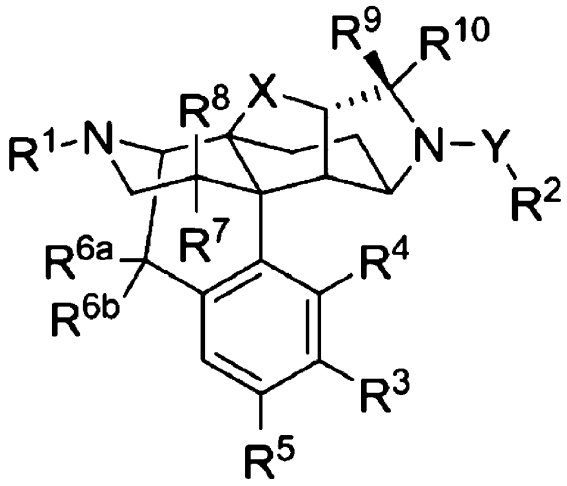
＜１２＞

恐怖記憶からの恐怖感を緩和する、＜１＞～＜１１＞のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

＜１３＞

前記選択的オピオイドδ受容体アゴニストが、次の一般式（Ｉ）：

[0028] [化7]



（Ｉ）

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

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

ここで、R^2はR^2の環構成原子である炭素原子を介してＹと結合し、

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

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

R^7及びR^8は同一又は異なって、水素；フッ素又はヒドロキシを表し、

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

ＸはＯ又はCH_2を表し、

そして、ＹはＣ（＝Ｏ）を表す。

但し、R^1のC_{1-10}アルキル；シクロアルキル部分の炭素原子数が３～６で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるシクロアルキルアルキルのアルキレン部分及びシクロアルキル部分；アリール部分の炭素原子数が６～１０で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるアラルキルのアルキレン部分；並びにヘテロアリール部分がＮ、Ｏ及びＳから選択される１～４個のヘテロ原子を環構成原子として含み、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるヘテロアリールアルキルのアルキレン部分は、１～６個のハロゲン；ヒドロキシ；C_{1-6}アルコキシ；C_{6-10}アリールオキシ；C_{1-6}アルカノイル；C_{1-6}アルカノイルオキシ；カルボキシル；アルコキシ部分の炭素原子数が１～６であるアルコキシカルボニル；カルバモイル；アルキル部分の炭素原子数は１～６であるアルキルカルバモイル；アルキル部分の炭素

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

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

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

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

は、上述したR^1のC_{6-10}アリールが有していても良い置換基を有していても良く、

更にR^1がC_{1-10}アルキルの場合、$NR^{11}R^{12}$で置換されていても良く、ここでR^{11}及びR^{12}は同一又は異なって、水素；C_{1-10}アルキル；若しくはアリール部分の炭素原子数が６～１０で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるアラルキルであるか、又はR^{11}とR^{12}と、R^{11}及びR^{12}が結合している窒素原子、更に所望により１～２個のヘテロ原子とが一緒になって５～７員環を形成してもよく、そしてまたR^1のアリール部分の炭素原子数が６～１０で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるアラルキルのアルキレン部分は、フェニル又は１～３個のハロゲンで置換されたC_{1-6}アルキルから選択される少なくとも１個の置換基で置換されていても良い。）

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩である、＜１＞～＜１２＞のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

[0029] ＜１４＞

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^5、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^8、R^9及びR^{10}が水素で、

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

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

ここで、R^2はR^2の環構成原子である炭素原子を介してＹと結合し、

R^3及びR^4は同一又は異なって、水素；ヒドロキシ；ハロゲン；シアノ；カルバモイル；C_{1-6}アルコキシ；C_{6-10}アリールオキシ；C_{1-6}アルカノイ

ルオキシ；アミノ；又はアシル部分の炭素原子数は２～６であるアシルアミノで、

ＸがＣＨ$_2$で、

そして、ＹがＣ（＝Ｏ）であり、

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

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

そして、Ｒ^{1}のアリール部分の炭素原子数が６～１０で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるアラルキルのアリール部分；Ｒ^{3}及びＲ^{4}のＣ$_{6-10}$アリールオキシのアリール部分は、

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

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

Ｒ^{2}のヘテロ環は、オキソ基の他、上述したＲ^{1}のアリール部分の炭素原子数が６～１０で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるアラルキルのアリール部分が有していても良い置換基を有していても良く、また、Ｒ^{2}のピリジン　１－オキシドは、上述したＲ^{1}のアリール部分の炭素原子数が６～１０で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるアラルキルのアリール部分が有していても良い置換基を有していても良く、

更にＲ^{1}のアリール部分の炭素原子数が６～１０で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるアラルキルのアルキレン部分は、フェニル又は１～３個のハロゲンで置換されたＣ$_{1-6}$アルキルから選択される少なくとも１個の置換基で置換されていても良い化合物である、＜１３＞に記載の治療又は予防用医薬組成物；

[0030] ＜１５＞

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{1}がＣ$_{1-6}$アルキル；シクロアルキル部分の炭素原子数が３～６で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるシクロアルキルアルキル；又はアリール部分の炭素原子数が６～１０で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるアラルキルである化合物である、＜１３＞又は＜１４＞に記載の治療又は予防用医薬組成物；

＜１６＞

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{1}がシクロアルキル部分の炭素原子数が３～６で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるシクロアルキルアルキルである化合物である、＜１３＞～＜１５＞のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

＜１７＞

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{1}がヒドロキシで置換されたＣ$_{2-}$

$_6$アルキル；１～６個のハロゲンで置換されたＣ$_{1-6}$アルキル；又はＣ$_{1-6}$アルコキシで置換されたＣ$_{2-6}$アルキルである化合物である、＜１３＞又は＜１４＞に記載の治療又は予防用医薬組成物；

＜１８＞

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{1}がアリル、フルオロプロピル、２－(ピリジン－3－イル)エチル、２－（メチルスルホニル）エチル又は２－（アミノスルホニル）エチルである化合物である、＜１３＞又は＜１４＞に記載の治療又は予防用医薬組成物；

[0031] ＜１９＞

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}がＮ、Ｏ及びＳから選択される１～４個のヘテロ原子と少なくとも１つの炭素原子を環構成原子として含み、そして隣接する環構成原子の少なくとも１組は２重結合を有し、さらに少なくとも１つのオキソ基で置換されている５～７員のヘテロ環若しくは該ヘテロ環にベンゼン環が縮合したヘテロ環、又はピリジン　１－オキシドである化合物である、＜１３＞～＜１８＞のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

＜２０＞

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}がピリジン　１－オキシドである化合物である、＜１３＞～＜１９＞のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

＜２１＞

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}のヘテロ環がピリジン－２（１Ｈ）－オンである化合物である、＜１３＞～＜１９＞のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

＜２２＞

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}のヘテロ環がピリジン－４（１Ｈ）－オンである化合物である、＜１３＞～＜１９＞のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

＜２３＞

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}のヘテロ環がピリダジン－３（２Ｈ）－オンである化合物である、＜１３＞～＜１９＞のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

＜２４＞

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}のヘテロ環がピラジン－２（１Ｈ）－オンである化合物である、＜１３＞～＜１９＞のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

＜２５＞

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}のヘテロ環が４Ｈ－ピラン－４－オン又は２Ｈ－ピラン－２－オンである化合物である、＜１３＞～＜１９＞のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

＜２６＞

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}のヘテロ環がキノリン－２（１Ｈ）－オンである化合物である、＜１３＞～＜１９＞のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

＜２７＞

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}のヘテロ環がピリミジン－４（３Ｈ）－オン又はピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンである化合物である、＜１３＞～＜１９＞のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

[0032] ＜２８＞

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、ＸがＣＨ$_{2}$である化合物である、＜１３＞及び＜１５＞～＜２７＞のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

＜２９＞

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{3}及びＲ^{4}のうち、一方がヒドロキシで、他方が水素である化合物である、＜１３＞～＜２８＞のいずれか１

項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

＜３０＞

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^3がハロゲン；シアノ；カルバモイル；C_{1-6}アルコキシ；C_{1-6}アルカノイルオキシ；アミノ；又はアシル部分の炭素原子数は２～６であるアシルアミノで、R^4が水素又はヒドロキシで、R^5が水素である化合物である、＜１３＞及び＜１５＞～＜２８＞のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

＜３１＞

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^3がヒドロキシ；カルバモイル；又はC_{1-6}アルカノイルオキシで、R^4が水素で、R^5が水素である化合物である、＜１３＞及び＜１５＞～＜２８＞のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

＜３２＞

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^3がヒドロキシで、R^4が水素で、R^5が水素である化合物である、＜１３＞及び＜１５＞～＜２８＞のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

＜３３＞

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^3、R^4及びR^5が全て水素である化合物である、＜１３＞及び＜１５＞～＜２８＞のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

[0033] ＜３４＞

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^8、R^9及びR^{10}が全て水素である化合物である、＜１３＞及び＜１５＞～＜３３＞のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

＜３５＞

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^3がハロゲン；シアノ；カルバモイル；C_{1-6}アルコキシ；C_{1-6}アルカノイルオキシ；アミノ；又はアシル部分の炭素原子数は２～６であるアシルアミノで、R^4が水素又はヒドロキシで

ある化合物である、＜１４＞～＜２８＞のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

＜３６＞

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^3がヒドロキシ；カルバモイル；又はC_{1-6}アルカノイルオキシで、R^4が水素である化合物である、＜１４＞～＜２８＞のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

＜３７＞

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^3がヒドロキシで、R^4が水素である、＜１４＞～＜２８＞のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

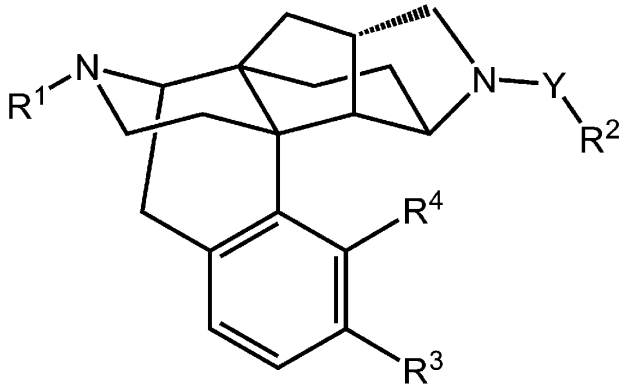
＜３８＞

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^3及びR^4が水素である化合物である、＜１４＞～＜２８＞のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

＜３９＞

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、次の一般式（ＩＩ）：

[0034] [化8]



（ＩＩ）

（式中、R^1が水素；C_{1-6}アルキル；又はシクロアルキル部分の炭素原子数は３～６で、アルキレン部分の炭素原子数は１～５であるシクロアルキルアルキルであり、

R^2が１又は２個の窒素原子と少なくとも１つの炭素原子を環構成原子として含み、そして隣接する環構成原子の少なくとも１組は２重結合を有し、さらに少なくとも１つのオキソ基で置換されている５～７員のヘテロ環、又はピリジン　１－オキシドを表し、

ここで、R^2はR^2の環構成原子である炭素原子を介してＹと結合し、

R^3及びR^4は同一又は異なって、水素又はヒドロキシ；又はC_{1-6}アルコキシであり、

ＹがＣ（＝Ｏ）であり、

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

ハロゲン；ヒドロキシ；及びC_{1-6}アルコキシから選択される少なくとも１個の置換基で置換されていても良く、

そして、R^2のヘテロ環は、オキソ基の他、

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

また、R^2のピリジン　１－オキシドは、

C_{1-6}アルキル；C_{1-6}アルコキシ；C_{1-6}アルカノイルオキシ；ヒドロキシ；アルコキシ部分の炭素原子数が１～６であるアルコキシカルボニル；カルバモイル；アルキル部分の炭素原子数は１～６であるアルキルカルバモイ

ル；アルキル部分の炭素原子数は１～６であるジアルキルカルバモイル；ハロゲン；ニトロ；シアノ；１～３個のハロゲンで置換されたC_{1-6}アルキル；１～３個のハロゲンで置換されたC_{1-6}アルコキシ；フェニル；Ｎ、Ｏ及びＳから選択される１～４個のヘテロ原子を環構成原子として含むヘテロアリール；フェノキシ；アルキルの炭素原子数が１～３であるフェニルアルキル；メチレンジオキシから選択される少なくとも１個の置換基を有していても良い）で表される化合物である、＜１３＞に記載の治療又は予防用医薬組成物；

[0035] ＜４０＞

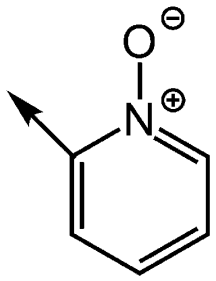
前記一般式（ＩＩ）で表される化合物が、R^1がシクロアルキルアルキルであって、シクロアルキル部分の炭素原子数が３～６であり、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるシクロアルキルアルキルである化合物である、＜３９＞に記載の治療又は予防用医薬組成物；

＜４１＞

前記一般式（ＩＩ）で表される化合物が、R^2が、

式（ＩＩＩ）：

[0036] [化9]

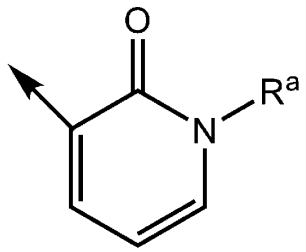


（ＩＩＩ）

；式（ＩＶ）：

[0037]

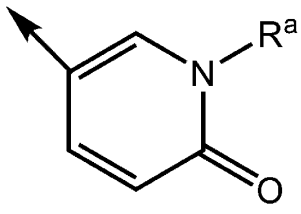
[化10]



（ＩＶ）

；式（Ｖ）：

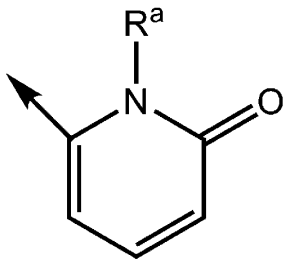
[0038] [化11]



（Ｖ）

；又は式（ＶＩ）：

[0039] [化12]



（ＶＩ）

（式ＩＩＩ～ＶＩにおいて、Ｒ^{a}は水素又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、矢印の位置でＹと結合する）である化合物である、＜３９＞又は＜４０＞に記載の治療又は予防用医薬組成物；

＜４２＞

前記一般式（ＩＩ）で表される化合物が、Ｒ^{3}がヒドロキシである化合物である、＜３９＞～＜４１＞のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

＜４３＞

前記一般式（ＩＩ）で表される化合物が、R^4が水素である化合物である、＜３９＞～＜４２＞のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物；

[0040] ＜４４＞

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、

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

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

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

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

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

－２（１Ｈ）－オン、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

５ａ－メタノナフト［１，２－ｅ］インドール－３－カルボニル）ピリジン－１－オキシド、

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

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

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

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

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

５－（（１Ｓ，３ａＲ，５ａＳ，６Ｒ，１１ｂＲ，１１ｃＳ）－１４－（

シクロプロピルメチル）－１０－ヒドロキシ－２，３，３ａ，４，５，６，７，１１ｃ－オクタヒドロ－１Ｈ－６，１１ｂ－（エピミノエタノ）－１，５ａ－メタノナフト［１，２－ｅ］インドール－３－カルボニル）－１－エチルピリジン－２（１Ｈ）－オンから選択される少なくとも１つの化合物である、＜１３＞に記載の治療又は予防用医薬組成物；又は

[0041] ＜４５＞

前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、

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

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

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

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

６－（（１Ｓ，３ａＲ，５ａＳ，６Ｒ，１１ｂＲ，１１ｃＳ）－１４－（

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

５－（（１Ｓ，３ａＲ，５ａＳ，６Ｒ，１１ｂＲ，１１ｃＳ）－１４－（シクロプロピルメチル）－１０－ヒドロキシ－２，３，３ａ，４，５，６，７，１１ｃ－オクタヒドロ－１Ｈ－６，１１ｂ－（エピミノエタノ）－１，５ａ－メタノナフト［１，２－ｅ］インドール－３－カルボニル）－１－エチルピリジン－２（１Ｈ）－オンから選択される少なくとも１つの化合物である、＜１３＞及び＜３９＞～＜４３＞のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物。

発明の効果

[0042] 本発明により、ストレス関連障害、ストレス誘発性の不安障害、又はうつ病を併発したストレス関連障害若しくは不安障害の治療又は予防に有用な医薬が提供される。

図面の簡単な説明

[0043] [図1]図１は、実施例７の化合物に関する情動調節の作用機序に関する試験の結果を示す図である。

[図2]図２は、実施例７の化合物による恐怖記憶の再固定化への影響を示す図である。

[図3]図３は、実施例７の化合物による恐怖記憶の再固定化への影響を示す図である。

発明を実施するための形態

[0044] 次に本発明を更に詳しく説明する。

本明細書において、

「オピオイドδ受容体アゴニスト」とは、オピオイドδ受容体と結合することにより、内在性のリガンドと同様又は類似の生体応答反応を引き起こす物質を意味する。

「選択的オピオイドδ受容体アゴニスト」とは、オピオイドμ受容体アゴニスト作用及びオピオイドκ受容体アゴニスト作用と比較して、オピオイドδ受容体アゴニスト作用が相対的に強い物質を意味する。中でも、オピオイドδ受容体アゴニスト作用を有し、オピオイドμ受容体アゴニスト作用及びオピオイドκ受容体アゴニスト作用が極めて弱いか、これらの作用を有しない物質が好ましい。更には、オピオイドδ受容体アゴニスト作用を有し、オピオイドμ受容体アゴニスト作用及びオピオイドκ受容体アゴニスト作用を有せず、かつオピオイドκ受容体アンタゴニスト作用を有する物質であることが好ましい。更には、オピオイドδ受容体アゴニスト作用を有し、オピオイドμ受容体アゴニスト作用及びオピオイドκ受容体アゴニスト作用を有せず、かつオピオイドμ受容体アンタゴニスト作用及びオピオイドκ受容体アンタゴニスト作用を有する物質であることが好ましい。ここで、「オピオイドμ受容体アンタゴニスト」又は「オピオイドκ受容体アンタゴニスト」とは、オピオイドμ受容体又はオピオイドκ受容体に結合するが、内在性のリガンドとは異なり、生体応答反応を起こさず、またその結合により、本来結合すべき内在性のリガンドと受容体の結合を阻害し，内在性のリガンドの生体応答反応を起こさない物質を意味する。

[0045] 「ストレス関連障害」とは、急性又は慢性の心理社会的ストレスが主な要因となって生じる精神障害であり、例えば、急性ストレス障害、心的外傷後ストレス障害、又は適応障害が挙げられる。ここで、「急性ストレス障害（急性ストレス反応ともいう）」、「心的外傷後ストレス障害」又は「適応障害」の症状及び診断基準は、「アメリカ精神医学会：診断及び精神障害の統計マニュアル、第５版」（ＤＳＭ－５と略す場合がある）に準じることができる。したがって、例えば、心的外傷後ストレス障害（ＰＴＳＤと略される場合がある）は、以下のＡ～Ｈの項目と対比して診断され得る。

Ａ．実際に又は危うく死ぬ、重症を負う、性的暴力を受ける出来事への、以下のいずれか１つ（又はそれ以上）の形による曝露：

（１）心的外傷的出来事を直接体験する。

（２）他人に起こった出来事を直に目撃する。

（３）近親者又は親しい友人に起こった心的外傷的出来事を耳にする。家族又は友人が実際に死んだ出来事又は危うく死にそうになった出来事の場合、それは暴力的なもの又は偶発的なものでなくてはならない。

（４）心的外傷的出来事の強い不快感をいだく細部に、繰り返し又は極端に曝露される体験をする（例：遺体を収集する緊急対応要員、児童虐待の詳細に繰り返し曝露される警官）。

[0046] Ｂ．心的外傷的出来事の後に始まる、その心的外傷的出来事に関連した、以下のいずれか１つ（又はそれ以上）の侵入症状の存在：

（１）心的外傷的出来事の反復的、不随意的、及び侵入的で苦痛な記憶

（２）夢の内容と感情又はそのいずれかが心的外傷的出来事に関連している、反復的で苦痛な夢

（３）心的外傷的出来事が再び起こっているように感じる、又はそのように行動する解離症状（例：フラッシュバック）（このような反応は１つの連続体として生じ、非常に極端な場合は現実の状況への認識を完全に喪失するという形で現れる）。

（４）心的外傷的出来事の側面を象徴する又はそれに類似する、内的又は外的なきっかけに曝露された際の強烈な又は遷延する心理的苦痛

（５）心的外傷的出来事の側面を象徴する又はそれに類似する、内的又は外的なきっかけに対する顕著な生理学的反応

[0047] Ｃ．心的外傷的出来事に関連する刺激の持続的回避。心的外傷的出来事の後に始まり、以下のいずれか１つ又は両方で示される。

（１）心的外傷的出来事についての、又は密接に関連する苦痛な記憶、思考、又は感情の回避、又は回避しようとする努力

（２）心的外傷的出来事についての、又は密接に関連する苦痛な記憶、思考、又は感情を呼び起こすことに結びつくもの（人、場所、会話、行動、物、状況）の回避、又は回避しようとする努力

[0048] Ｄ．心的外傷的出来事に関連した認知と気分の陰性の変化。心的外傷的出

来事の後に発現又は悪化し、以下のいずれか２つ（又はそれ以上）で示される。

（１）心的外傷的出来事の重要な側面の想起不能（通常は解離性健忘によるものであり、頭部外傷やアルコール、又は薬物など他の要因によるものではない）

（２）自分自身や他者、世界に対する持続的で過剰に否定的な信念や予想（例：「私が悪い」、「誰も信用できない」、「世界は徹底的に危険だ」、「私の全神経系は永久に破壊された」）

（３）自分自身や他者への非難につながる、心的外傷的出来事の原因や結果についての持続的でゆがんだ認識

（４）持続的な陰性の感情状態（例：恐怖、戦慄、怒り、罪悪感、又は恥）

（５）重要な活動への関心又は参加の著しい減退

（６）他者から孤立している、又は疎遠になっている感覚

（７）陽性の情動を体験することが持続的にできないこと（例：幸福や満足、愛情を感じることができないこと）

[0049] Ｅ．心的外傷的出来事と関連した、覚醒度と反応性の著しい変化。心的外傷的出来事の後に発現又は悪化し、以下のいずれか２つ（又はそれ以上）で示される。

（１）人や物に対する言語的又は身体的な攻撃性で通常示される、（ほとんど挑発なしでの）いらだたしさと激しい怒り

（２）無謀な又は自己破壊的な行動

（３）過度の警戒心

（４）過剰な驚愕反応

（５）集中困難

（６）睡眠障害（例：入眠や睡眠維持の困難、又は浅い眠り）

[0050] Ｆ．障害（基準Ｂ、Ｃ、Ｄ及びＥ）の持続が１カ月以上

Ｇ．その障害は、臨床的に意味のある苦痛、又は社会的、職業的、又は他の重要な領域における機能の障害を引き起こしている。

Ｈ．その障害は、物質（例：医薬品又はアルコール）又は他の医学的疾患の生理学的作用によるものではない。

急性ストレス障害は一過性の疾患であり、その臨床症状は、心的外傷後ストレス障害と基本的に同じだが、１か月以上は持続しない。

例えば、急性ストレス障害と診断される為には、外傷的出来事に直接的又は間接的に曝露したことがあり、且つ以下１）～１４）：

１） 反復的、不随意的、及び侵入的で苦痛をもたらす外傷的出来事に関する記憶

２） 反復的で苦痛をもたらす外傷的出来事に関する夢

３） 外傷的出来事が再び起こっているかのように感じる解離反応（例えば、フラッシュバック）

４） 出来事を思い出す際（例えば、その記念日により、出来事発生時に聞いたものに似た音により）に生じる強い心理的又は生理学的苦痛

５） 陽性感情（例えば、幸福感、満足感、愛情）を経験できない状態の持続

６） 現実感の変容（例えば、ぼーっとする、時間の流れが遅く感じる、物事に対する視点の変化）

７） 外傷的出来事の重要な部分の想起不能

８） 外傷的出来事と関連する苦痛な記憶、思考、又は感情を回避しようとする努力

９） 外傷的出来事に関連することを想起させる外的な対象（人、場所、会話、活動、物、状況）を回避しようとする努力

１０） 睡眠障害

１１） 易怒性又は怒りの爆発

１２） 過度の警戒心

１３） 集中困難

１４） 過剰な驚愕反応

のうち９つ以上が３日間以上１カ月まで認められ、

さらに、症状が著しい苦痛を引き起こしているか、又は社会的もしくは職業的機能を著しく障害しており、且つ物質又は他の身体疾患の生理学的作用が原因ではないことが必要である。

適応障害は、生活の中で生じるさまざまなストレスにうまく対処することができず、抑うつや不安感などの精神症状が現れて日常生活に支障をきたす疾患である。

例えば、適応障害と診断される為には、以下のＡ～Ｅ：

Ａ．はっきりとしたストレス因のため、ストレスが始まって３か月以内に症状が出現する

Ｂ．症状は以下のうち少なくともどちらかの証拠がある

・そのストレス因に不釣り合いな程度の症状、苦痛

・社会的、職業的などの生活に重要な領域の機能に重大な障害をきたしている

Ｃ．ほかの精神疾患では説明できない

Ｄ．その症状は正常の死別反応では説明できない

Ｅ．ストレス因やその結果がひとたび終結すると、症状は６か月以上持続することはない

の全てを満たす必要がある。

本発明に係る医薬組成物は、上記Ｂの症状の抑制に有用であり得る。

本発明に係る医薬組成物は、フラッシュバックを抑制し得る。例えば、本発明に係る医薬組成物を急性ストレス障害や心的外傷後ストレス障害の患者に投与することにより、フラッシュバックが抑制される。

本発明に係る医薬組成物は、心的外傷に関する出来事や、関連する事柄を回避することを抑制し得る。例えば、本発明に係る医薬組成物を急性ストレス障害や心的外傷後ストレス障害の患者に投与することにより、患者が、心的外傷に関する出来事や、関連する事柄を回避しようとする傾向が抑制される。

本発明の１つの側面は、心的外傷的出来事の記憶の消去の促進作用、又は

心的外傷的出来事の記憶の再固定化の阻害作用を有する、前記記載の治療又は予防用医薬組成物である。ここで、心的外傷的出来事の記憶の再固定化とは、消去学習と同様に、心的外傷的出来事に再曝露させることによって、一度形成された心的外傷的出来事の記憶が安定化又は強化されるプロセスを意味する。

[0051] 本明細書において、「抑制」とは、症状、状態又は疾患の悪化又は進行を、停止又は減速させること、及びそのための行為若しくは手段を含み、また、前記症状、状態又は疾患を改善すること、又はそのための行為若しくは手段を含む概念である。前記「症状、状態又は疾患の悪化又は進行」は、「病的な」又は「異常な」症状、状態又は疾患の悪化又は進行、及び「健常な」又は「正常な」状態から、「病的な」又は「異常な」症状、状態又は疾患への悪化又は進行を含む。１つの実施態様において、「抑制」とは、症状、状態又は疾患の悪化又は進行を、停止又は減速させること、又はそのための行為若しくは手段である。別の実施態様において、「抑制」とは、症状、状態又は疾患の悪化又は進行を、停止又は減速させることである。ここで、「改善」とは、「病的な」又は「異常な」症状、状態又は疾患を、「健常な」又は「正常な」状態に近づけること又はそのための行為若しくは手段、及び「健常な」又は「正常な」状態にすること又はそのための行為若しくは手段を含む概念である。したがって、１つの実施態様において、「改善」とは、「病的な」又は「異常な」症状又は状態の指標となる数値が、前記「改善」に従って、小さくなるか、又は大きくなって、正常な値に近づくか、又は正常な値となることを含む。本明細書において、「緩和」とは、前記「改善」を含む概念であり得る。

本明細書において、「治療」とは、「病的な」又は「異常な」症状、状態又は疾患を、消失、完治、治癒又は寛解させること、及びそのための行為又は手段を含み、「病的な」又は「異常な」症状、状態又は疾患の悪化を「抑制」すること、及びそのための行為又は手段を含み、また、「改善」を含む概念である。１つの実施態様において、「治療」とは、「病的な」又は「異

常な」症状、状態又は疾患を、消失、完治、治癒又は寛解させること、及びそのための行為又は手段である。別の実施態様において、「治療」とは、「病的な」又は「異常な」症状、状態又は疾患を、消失、完治、治癒又は寛解させることである。

本明細書において、「予防」とは、「病的な」又は「異常な」症状、状態又は疾患の発症を未然に防止すること、及びそのための行為又は手段を含む概念である。

[0052] 本明細書において、

C_{1-6}アルキルとしてはメチル、エチル、プロピル、ｉ－プロピル、ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、ネオペンチル若しくはヘキシル等が挙げられる。

C_{1-10}アルキルとしては、上記のC_{1-6}アルキルで例示したものの他、ヘプチル、オクチル等が挙げられる。

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

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

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

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

C_{3-6}シクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル等が挙げられる。

C_{6-10}アリールとしては、フェニル又はナフチル等が挙げられる。

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

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

[0053] C_{1-6}アルカノイルとしては、アセチル又はプロピオニル等が挙げられる。

C_{1-6}アルコキシとしては、メトキシ、エトキシ又はプロポキシ等が挙げられる。

C_{1-6}アルカノイルオキシとしては、アセトキシ等が挙げられる。

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

ハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素等が挙げられる。

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

１～６個のハロゲンで置換されたC_{1-6}アルコキシとしては、上記の１～３個のハロゲンで置換されたC_{1-6}アルコキシの他、テトラフルオロエトキシ等が挙げられる。

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

C_{6-10}アリールオキシとしては、フェノキシ等が挙げられる。

C_{1-8}アルキルアミノとしては、メチルアミノ、エチルアミノ等が挙げられる。

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

C_{6-10}アリールアミノとしては、フェニルアミノ等が挙げられる。

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

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

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

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

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

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

R^{11}とR^{12}と、R^{11}及びR^{12}が結合している窒素原子、更に所望により１～２個のヘテロ原子とが一緒になって形成してもよい５～７員環としては、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン等が挙げられる。

[0054] R^{2}のＮ、Ｏ及びＳから選択される１～４個のヘテロ原子と少なくとも１つの炭素原子を環構成原子として含み、そして隣接する環構成原子の少なくとも１組は２重結合を有し、さらに少なくとも１つのオキソ基で置換されているヘテロ環、又はピリジン　１－オキシドとしては、

（Ａ）ピリジン　１－オキシド、２－メチルピリジン　１－オキシド等の

１～３個のフッ素で置換されたＣ$_{1-10}$アルキル及び置換されていないＣ$_{1-10}$アルキルから選択される１～４個の置換基で置換されていても良いピリジン－１－オキシド、

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

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

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

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

（Ｆ）４Ｈ－ピラン－４－オン、３－メチル－４Ｈ－ピラン－４－オン、２Ｈ－ピラン－２－オン、５－メチル－２Ｈ－ピラン－２－オン等の１～３個のフッ素で置換されたＣ$_{1-10}$アルキル及び置換されていないＣ$_{1-10}$アルキルから選択される１～３個の置換基で置換されていても良い４Ｈ－ピラン－４－オン、２Ｈ－ピラン－２－オン、

（Ｇ）キノリン－２（１Ｈ）－オン、６－メチルキノリン－２（１Ｈ）－

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

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

[0055] 上記一般式（Ｉ）で表される化合物の互変異性体としては、上記Ｒ^{2}のＮ、Ｏ及びＳから選択される１～４個のヘテロ原子と少なくとも１つの炭素原子を環構成原子として含み、そして隣接する環構成原子の少なくとも１組は２重結合を有し、さらに少なくとも１つのオキソ基で置換されているヘテロ環における互変異性体が挙げられ、例えばＲ^{2}の２－ピリドン(ラクタム)と対応する２－ヒドロキシピリジン（ラクチム型）が該当する。

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

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

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

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

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

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

[0056] 上記一般式（Ｉ）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物は、例えば、国際公開第２０１８／０５２１１４号、又はそれ自体公知の方法に従って、製造することができる。

[0057] 上記一般式（Ｉ）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物は、μ及びκオピオイド受容体に比較して、オピオイドδ受容体に対して優れた作動活性及び選択性を示す。

よって、上記一般式（Ｉ）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物は、選択的オピオイドδ受容体アゴニスト作用を発揮する医薬組成物に利用可能である。

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

ト肝ミクロソームによる代謝に対して優れた安定性を示す。

よって、上記一般式（Ｉ）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物は、経口投与用医薬組成物に利用可能である。

[0058] 本発明が提供する医薬組成物は、ヒト又はその他の哺乳動物に経口又は非経口で投与され、非経口投与の例には、静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与、関節内投与、経粘膜投与、経皮投与、経鼻投与、直腸投与、髄腔内投与が挙げられる。

本発明が提供する医薬組成物は、上記選択的オピオイドδ受容体アゴニスト、又は上記一般式（Ｉ）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を、そのまま、又は薬学的に許容される担体、例えば、賦形剤（例えば、乳糖、Ｄ－マンニトール、結晶セルロース、ブドウ糖）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、ゼラチン、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ））、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク）、崩壊剤（例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム（ＣＭＣ－Ｃａ））、希釈剤（例えば、注射用水、生理食塩水）、及び必要な場合は添加剤（例えば、ｐＨ調整剤、界面活性剤、溶解補助剤、保存剤、乳化剤、等張化剤、安定化剤）と混合して調製されてもよく、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、懸濁剤、注射剤、坐薬等の製剤であり得る。例えば、錠剤とするには、上記一般式（Ｉ）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を、賦形剤（例えば、乳糖、Ｄ－マンニトール、結晶セルロース、ブドウ糖）、崩壊剤（例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム（ＣＭＣ－Ｃａ））、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、ゼラチン、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ））、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク）等と混合して製剤化されてもよい。例えば、注射剤とするには、上記一般式（Ｉ）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異

性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を、分散剤（例えば、Ｔｗｅｅｎ８０等の界面活性剤、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒアルロン酸等の多糖類、ポリソルベート）、保存剤（例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン）、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖）、ｐＨ調整剤（例えば、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム）等と混合して製剤化されてもよい。

[0059] 本発明が提供する医薬組成物は、ストレス関連障害、ストレス誘発性の不安障害、又はうつ病を併発したストレス関連障害若しくは不安障害の治療又は予防に有効な量の上記一般式（Ｉ）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を含むことができる。

一つの実施態様において、本発明が提供する医薬組成物は、ストレス関連障害、ストレス誘発性の不安障害、又はうつ病を併発したストレス関連障害若しくは不安障害の治療又は予防に有効な量の上記一般式（Ｉ）で表される化合物、若しくはその医薬的許容可能な溶媒和物（例えば、水和物）、又は該化合物の薬学的に許容される塩、若しくはその医薬的許容可能な溶媒和物（例えば、水和物）を含むことができる。

一つの実施態様において、本発明が提供する医薬組成物は、ストレス関連障害、ストレス誘発性の不安障害、又はうつ病を併発したストレス関連障害若しくは不安障害の治療又は予防に有効な量の上記一般式（Ｉ）で表される化合物、又は該化合物の薬学的に許容される塩を含むことができる。

[0060] 上記一般式（Ｉ）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の投与量は、塩の種類、投与方法、投与対象の症状、年齢等によって適宜決定され得る。例えば、上記一般式（Ｉ）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物をヒトに経口投与する場合は、１μｇ～１０ｇ／日、好ましくは０．０１～２０００ｍ

ｇ／日、より好ましくは０．１～１００ｍｇ／日投与されてもよく、ヒトに静脈内投与する場合は、０．１μｇ～１ｇ／日、好ましくは０．００１～２００ｍｇ／日投与されてもよい。１日１～３回に分けて投与されてもよい。

[0061] 本発明は、また、以下の側面を有する。

＜１ａ＞ストレス関連障害、ストレス誘発性の不安障害、又はうつ病を併発したストレス関連障害若しくは不安障害の治療又は予防の方法であって、それが必要な対象（例えばヒトを含む哺乳類）に、選択的オピオイドδ受容体アゴニストの治療有効量を投与することを含む前記方法；

＜２ａ＞前記選択的オピオイドδ受容体アゴニストが、更にオピオイドκ受容体アンタゴニスト作用を有する、＜１ａ＞に記載の方法；

＜３ａ＞前記選択的オピオイドδ受容体アゴニストが、更にオピオイドμ受容体アンタゴニスト作用及びオピオイドκ受容体アンタゴニスト作用を有する、＜１ａ＞又は＜２ａ＞に記載の方法；

＜４ａ＞前記ストレス関連障害が、急性ストレス障害、心的外傷後ストレス障害、又は適応障害である、＜１ａ＞～＜３ａ＞のいずれか１項に記載の方法；

＜５ａ＞前記ストレス関連障害が、急性ストレス障害又は心的外傷後ストレス障害である＜１ａ＞～＜４ａ＞のいずれか１項に記載の方法；

＜６ａ＞心的外傷的出来事の後に始まる、その心的外傷的出来事に関連した侵入症状を抑制すること、心的外傷的出来事に関連する刺激の持続的回避を抑制すること、又は心的外傷的出来事に関連した認知と気分の陰性の変化を抑制することを含む、心的外傷後ストレス障害の治療又は予防の方法である、＜４ａ＞又は＜５ａ＞に記載の方法；

＜７ａ＞心的外傷的出来事の後に始まる、その心的外傷的出来事に関連した侵入症状が、

以下の（１）～（５）の少なくとも１つの症状である、＜６ａ＞に記載の方法：

（１）心的外傷的出来事の反復的、不随意的、及び侵入的で苦痛な記憶；

（２）夢の内容と感情又はそのいずれかが心的外傷的出来事に関連している、反復的で苦痛な夢；

（３）心的外傷的出来事が再び起こっているように感じる、又はそのように行動する解離症状；

（４）心的外傷的出来事の側面を象徴する又はそれに類似する、内的又は外的なきっかけに曝露された際の強烈な又は遷延する心理的苦痛；及び

（５）心的外傷的出来事の側面を象徴する又はそれに類似する、内的又は外的なきっかけに対する顕著な生理学的反応；

＜８ａ＞フラッシュバックを抑制する、＜１ａ＞～＜７ａ＞のいずれか１項に記載の方法；

＜９ａ＞心的外傷に関する出来事や、関連する事柄を回避することを抑制する、＜１ａ＞～＜８ａ＞のいずれか１項に記載の方法；

＜１０ａ＞心的外傷的出来事の記憶の消去を促進すること、及び/又は心的外傷的出来事の記憶の再固定化を阻害することを含む、＜１ａ＞～＜９ａ＞のいずれか１項に記載の方法；

＜１１ａ＞前記心的外傷的出来事の記憶の消去を促進することが、心的外傷的出来事の記憶の消去学習を促進することである、＜１０ａ＞に記載の方法；

＜１２ａ＞恐怖記憶からの恐怖感を緩和することを含む、＜１ａ＞～＜１１ａ＞のいずれか１項に記載の方法；

[0062] ＜１ｂ＞ストレス関連障害、ストレス誘発性の不安障害、又はうつ病を併発したストレス関連障害若しくは不安障害の治療又は予防に使用するための選択的オピオイドδ受容体アゴニスト；

＜２ｂ＞前記選択的オピオイドδ受容体アゴニストが、更にオピオイドκ受容体アンタゴニスト作用を有する、＜１ｂ＞に記載の使用のための選択的オピオイドδ受容体アゴニスト；

＜３ｂ＞前記選択的オピオイドδ受容体アゴニストが、更にオピオイドμ受容体アンタゴニスト作用及びオピオイドκ受容体アンタゴニスト作用を有す

る、＜１ｂ＞又は＜２ｂ＞に記載の使用のための選択的オピオイドδ受容体アゴニスト；

＜４ｂ＞前記ストレス関連障害が、急性ストレス障害、心的外傷後ストレス障害、又は適応障害である、＜１ｂ＞～＜３ｂ＞のいずれか１項に記載の使用のための選択的オピオイドδ受容体アゴニスト；

＜５ｂ＞前記ストレス関連障害が、急性ストレス障害又は心的外傷後ストレス障害である、＜１ｂ＞～＜４ｂ＞のいずれか１項に記載の使用のための選択的オピオイドδ受容体アゴニスト；

＜６ｂ＞心的外傷的出来事の後に始まる、その心的外傷的出来事に関連した侵入症状を抑制すること、心的外傷的出来事に関連する刺激の持続的回避を抑制すること、又は心的外傷的出来事に関連した認知と気分の陰性の変化を抑制することを含む、心的外傷後ストレス障害の治療又は予防に使用するための、＜４ｂ＞又は＜５ｂ＞に記載の使用のための選択的オピオイドδ受容体アゴニスト；

＜７ｂ＞心的外傷的出来事の後に始まる、その心的外傷的出来事に関連した侵入症状が、

以下の（１）～（５）の少なくとも１つの症状である、＜６ｂ＞に記載の使用のための選択的オピオイドδ受容体アゴニスト：

（１）心的外傷的出来事の反復的、不随意的、及び侵入的で苦痛な記憶；

（２）夢の内容と感情又はそのいずれかが心的外傷的出来事に関連している、反復的で苦痛な夢；

（３）心的外傷的出来事が再び起こっているように感じる、又はそのように行動する解離症状；

（４）心的外傷的出来事の側面を象徴する又はそれに類似する、内的又は外的なきっかけに曝露された際の強烈な又は遷延する心理的苦痛；及び

（５）心的外傷的出来事の側面を象徴する又はそれに類似する、内的又は外的なきっかけに対する顕著な生理学的反応；

＜８ｂ＞フラッシュバックを抑制する、＜１ｂ＞～＜７ｂ＞のいずれか１項

に記載の使用のための選択的オピオイドδ受容体アゴニスト：

＜９ｂ＞心的外傷に関する出来事や、関連する事柄を回避することを抑制する、＜１ｂ＞～＜８ｂ＞のいずれか１項に記載の使用のための選択的オピオイドδ受容体アゴニスト：

＜１０ｂ＞心的外傷的出来事の記憶の消去の促進作用、及び/又は心的外傷的出来事の記憶の再固定化の阻害作用を有する、＜１ｂ＞～＜９ｂ＞のいずれか１項に記載の使用のための選択的オピオイドδ受容体アゴニスト；

＜１１ｂ＞前記心的外傷的出来事の記憶の消去の促進作用が、心的外傷的出来事の記憶の消去学習の促進作用である、＜１０ｂ＞に記載の使用のための選択的オピオイドδ受容体アゴニスト；

＜１２ｂ＞恐怖記憶からの恐怖感を緩和する、＜１ｂ＞～＜１１ｂ＞のいずれか１項に記載の使用のための選択的オピオイドδ受容体アゴニスト；

[0063] ＜１ｃ＞ストレス関連障害、ストレス誘発性の不安障害、又はうつ病を併発したストレス関連障害若しくは不安障害の治療又は予防用医薬組成物を製造するための選択的オピオイドδ受容体アゴニストの使用；

＜２ｃ＞前記選択的オピオイドδ受容体アゴニストが、更にオピオイドκ受容体アンタゴニスト作用を有する、＜１ｃ＞に記載の使用；

＜３ｃ＞前記選択的オピオイドδ受容体アゴニストが、更にオピオイドμ受容体アンタゴニスト作用及びオピオイドκ受容体アンタゴニスト作用を有する、＜１ｃ＞又は＜２ｃ＞に記載の使用；

＜４ｃ＞前記ストレス関連障害が、急性ストレス障害、心的外傷後ストレス障害、又は適応障害である、＜１ｃ＞～＜３ｃ＞のいずれか１項に記載の使用；

＜５ｃ＞前記ストレス関連障害が、急性ストレス障害又は心的外傷後ストレス障害である、＜１ｃ＞～＜４ｃ＞のいずれか１項に記載の使用；

＜６ｃ＞心的外傷的出来事の後に始まる、その心的外傷的出来事に関連した侵入症状の抑制作用、心的外傷的出来事に関連する刺激の持続的回避の抑制作用、又は心的外傷的出来事に関連した認知と気分の陰性の変化の抑制作用

を有する、心的外傷後ストレス障害の治療又は予防用医薬組成物を製造するための、＜４ｃ＞又は＜５ｃ＞に記載の使用；

＜７ｃ＞心的外傷的出来事の後に始まる、その心的外傷的出来事に関連した侵入症状が、

以下の（１）～（５）の少なくとも１つの症状である、＜６ｃ＞に記載の使用：

（１）心的外傷的出来事の反復的、不随意的、及び侵入的で苦痛な記憶；

（２）夢の内容と感情又はそのいずれかが心的外傷的出来事に関連している、反復的で苦痛な夢；

（３）心的外傷的出来事が再び起こっているように感じる、又はそのように行動する解離症状；

（４）心的外傷的出来事の側面を象徴する又はそれに類似する、内的又は外的なきっかけに曝露された際の強烈な又は遷延する心理的苦痛；及び

（５）心的外傷的出来事の側面を象徴する又はそれに類似する、内的又は外的なきっかけに対する顕著な生理学的反応；

＜８ｃ＞フラッシュバックを抑制する、＜１ｃ＞～＜７ｃ＞のいずれか１項に記載の使用；

＜９ｃ＞心的外傷に関する出来事や、関連する事柄を回避することを抑制する、＜１ｃ＞～＜８ｃ＞のいずれか１項に記載の使用；

＜１０ｃ＞前記医薬組成物が、心的外傷的出来事の記憶の消去の促進作用、及び/又は心的外傷的出来事の記憶の再固定化の阻害作用を有する、＜１ｃ＞～＜９ｃ＞のいずれか１項に記載の使用；

＜１１ｃ＞前記心的外傷的出来事の記憶の消去の促進作用が、心的外傷的出来事の記憶の消去学習の促進作用である、＜１０ｃ＞に記載の使用；

＜１２ｃ＞前記医薬組成物が、恐怖記憶からの恐怖感を緩和する、＜１ｃ＞～＜１１ｃ＞のいずれか１項に記載の使用；

[0064] ＜１３ｄ＞前記選択的オピオイドδ受容体アゴニストが、前記一般式（Ｉ）で表される化合物又はその薬学的に許容される塩である、＜１ａ＞～＜１２

ａ＞、＜１ｂ＞～＜１２ｂ＞及び＜１ｃ＞～＜１２ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜１４ｄ＞

＜１３ｄ＞に記載の一般式（Ｉ）で表される化合物が、前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^5、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^8、R^9及びR^{10}が水素で、

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

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

ここで、R^2はR^2の環構成原子である炭素原子を介してＹと結合し、

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

ＸがＣH_2で、

そして、ＹがＣ（＝Ｏ）であり、

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

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

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

そして、Ｒ^{1}のアリール部分の炭素原子数が６～１０で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるアラルキルのアリール部分；Ｒ^{3}及びＲ^{4}のＣ$_{6-10}$アリールオキシのアリール部分は、

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

Ｒ^{2}のヘテロ環は、オキソ基の他、上述したＲ^{1}のアリール部分の炭素原子数が６～１０で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるアラルキルのアリール部分が有していても良い置換基を有していても良く、また、Ｒ^{2}のピリジン　１－オキシドは、上述したＲ^{1}のアリール部分の炭素原子数が６～１０で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるアラルキルのアリール部分が有していても良い置換基を有していても良く、

更にＲ^{1}のアリール部分の炭素原子数が６～１０で、アルキレン部分の炭素

原子数が１～５であるアラルキルのアルキレン部分は、フェニル又は１～３個のハロゲンで置換されたＣ$_{1-6}$アルキルから選択される少なくとも１個の置換基で置換されていても良い化合物である、＜１ａ＞～＜１２ａ＞、＜１ｂ＞～＜１２ｂ＞及び＜１ｃ＞～＜１２ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

[0065] ＜１５ｄ＞

＜１３ｄ＞又は＜１４ｄ＞に記載の一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{1}がＣ$_{1-6}$アルキル；シクロアルキル部分の炭素原子数が３～６で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるシクロアルキルアルキル；又はアリール部分の炭素原子数が６～１０で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるアラルキルである化合物である、＜１ａ＞～＜１２ａ＞、＜１ｂ＞～＜１２ｂ＞及び＜１ｃ＞～＜１２ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜１６ｄ＞

＜１３ｄ＞～＜１５ｄ＞のいずれか１項に記載の一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{1}がシクロアルキル部分の炭素原子数が３～６で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるシクロアルキルアルキルである化合物である、＜１ａ＞～＜１２ａ＞、＜１ｂ＞～＜１２ｂ＞及び＜１ｃ＞～＜１２ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜１７ｄ＞

＜１３ｄ＞又は＜１４ｄ＞に記載の一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{1}がヒドロキシで置換されたＣ$_{2-6}$アルキル；１～６個のハロゲンで置換されたＣ$_{1-6}$アルキル；又はＣ$_{1-6}$アルコキシで置換されたＣ$_{2-6}$アルキルである化合物である、＜１ａ＞～＜１２ａ＞、＜１ｂ＞～＜１２ｂ＞及び＜１ｃ＞～＜１２ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜１８ｄ＞

＜１３ｄ＞又は＜１４ｄ＞に記載の一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{1}がアリル、フルオロプロピル、２－(ピリジン－3－イル)エチル、２－（メチ

ルスルホニル）エチル又は２－（アミノスルホニル）エチルである化合物である、＜１ａ＞～＜１２ａ＞、＜１ｂ＞～＜１２ｂ＞及び＜１ｃ＞～＜１２ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

[0066] ＜１９ｄ＞

＜１３ｄ＞～＜１８ｄ＞のいずれか１項に記載の一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}がＮ、Ｏ及びＳから選択される１～４個のヘテロ原子と少なくとも１つの炭素原子を環構成原子として含み、そして隣接する環構成原子の少なくとも１組は２重結合を有し、さらに少なくとも１つのオキソ基で置換されている５～７員のヘテロ環若しくは該ヘテロ環にベンゼン環が縮合したヘテロ環、又はピリジン　１－オキシドである化合物である、＜１ａ＞～＜１２ａ＞、＜１ｂ＞～＜１２ｂ＞及び＜１ｃ＞～＜１２ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜２０ｄ＞

＜１３ｄ＞～＜１９ｄ＞のいずれか１項に記載の一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}がピリジン　１－オキシドである化合物である、＜１ａ＞～＜１２ａ＞、＜１ｂ＞～＜１２ｂ＞及び＜１ｃ＞～＜１２ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜２１ｄ＞

＜１３ｄ＞～＜１９ｄ＞のいずれか１項に記載の一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}のヘテロ環がピリジン－２（１Ｈ）－オンである化合物である、＜１ａ＞～＜１２ａ＞、＜１ｂ＞～＜１２ｂ＞及び＜１ｃ＞～＜１２ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜２２ｄ＞

＜１３ｄ＞～＜１９ｄ＞のいずれか１項に記載の一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}のヘテロ環がピリジン－４（１Ｈ）－オンである化合物である、＜１ａ＞～＜１２ａ＞、＜１ｂ＞～＜１２ｂ＞及び＜１ｃ＞～＜１２ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜２３ｄ＞

＜１３ｄ＞～＜１９ｄ＞のいずれか１項に記載の一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}のヘテロ環がピリダジン－３（２Ｈ）－オンである化合物である、＜１ａ＞～＜１２ａ＞、＜１ｂ＞～＜１２ｂ＞及び＜１ｃ＞～＜１２ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜２４ｄ＞

＜１３ｄ＞～＜１９ｄ＞のいずれか１項に記載の一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}のヘテロ環がピラジン－２（１Ｈ）－オンである化合物である、＜１ａ＞～＜１２ａ＞、＜１ｂ＞～＜１２ｂ＞及び＜１ｃ＞～＜１２ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜２５ｄ＞

＜１３ｄ＞～＜１９ｄ＞のいずれか１項に記載の一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}のヘテロ環が４Ｈ－ピラン－４－オン又は２Ｈ－ピラン－２－オンである化合物である、＜１ａ＞～＜１２ａ＞、＜１ｂ＞～＜１２ｂ＞及び＜１ｃ＞～＜１２ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜２６ｄ＞

＜１３ｄ＞～＜１９ｄ＞のいずれか１項に記載の一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}のヘテロ環がキノリン－２（１Ｈ）－オンである化合物である、＜１ａ＞～＜１２ａ＞、＜１ｂ＞～＜１２ｂ＞及び＜１ｃ＞～＜１２ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜２７ｄ＞

＜１３ｄ＞～＜１９ｄ＞のいずれか１項に記載の一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}のヘテロ環がピリミジン－４（３Ｈ）－オン又はピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンである化合物である、＜１ａ＞～＜１２ａ＞、＜１ｂ＞～＜１２ｂ＞及び＜１ｃ＞～＜１２ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

[0067] ＜２８ｄ＞

＜１３ｄ＞及び＜１５ｄ＞～＜２７ｄ＞のいずれか１項に記載の一般式（Ｉ）で表される化合物が、ＸがＣＨ$_{2}$である化合物である、＜１ａ＞～＜１２

ａ＞、＜１ｂ＞～＜１２ｂ＞及び＜１ｃ＞～＜１２ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜２９ｄ＞

＜１３ｄ＞～＜２８ｄ＞のいずれか１項に記載の一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^3及びR^4のうち、一方がヒドロキシで、他方が水素である化合物である、＜１ａ＞～＜１２ａ＞、＜１ｂ＞～＜１２ｂ＞及び＜１ｃ＞～＜１２ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜３０ｄ＞

＜１３ｄ＞及び＜１５ｄ＞～＜２８ｄ＞のいずれか１項に記載の一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^3がハロゲン；シアノ；カルバモイル；C_{1-6}アルコキシ；C_{1-6}アルカノイルオキシ；アミノ；又はアシル部分の炭素原子数は２～６であるアシルアミノで、R^4が水素又はヒドロキシで、R^5が水素である化合物である、＜１ａ＞～＜１２ａ＞、＜１ｂ＞～＜１２ｂ＞及び＜１ｃ＞～＜１２ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜３１ｄ＞

＜１３ｄ＞及び＜１５ｄ＞～＜２８ｄ＞のいずれか１項に記載の一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^3がヒドロキシ；カルバモイル；又はC_{1-6}アルカノイルオキシで、R^4が水素で、R^5が水素である化合物である、＜１ａ＞～＜１２ａ＞、＜１ｂ＞～＜１２ｂ＞及び＜１ｃ＞～＜１２ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜３２ｄ＞

＜１３ｄ＞及び＜１５ｄ＞～＜２８ｄ＞のいずれか１項に記載の一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^3がヒドロキシで、R^4が水素で、R^5が水素である化合物である、＜１ａ＞～＜１２ａ＞、＜１ｂ＞～＜１２ｂ＞及び＜１ｃ＞～＜１２ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜３３ｄ＞

＜１３ｄ＞及び＜１５ｄ＞～＜２８ｄ＞のいずれか１項に記載の一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^3、R^4及びR^5が全て水素である化合物である、

＜１ａ＞～＜１２ａ＞、＜１ｂ＞～＜１２ｂ＞及び＜１ｃ＞～＜１２ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

[0068] ＜３４ｄ＞

＜１３ｄ＞及び＜１５ｄ＞～＜３３ｄ＞のいずれか１項に記載の一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^{6a}、R^{6b}、R^{7}、R^{8}、R^{9}及びR^{10}が全て水素である化合物である、＜１ａ＞～＜１２ａ＞、＜１ｂ＞～＜１２ｂ＞及び＜１ｃ＞～＜１２ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜３５ｄ＞

＜１４ｄ＞～＜２８ｄ＞のいずれか１項に記載の一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^{3}がハロゲン；シアノ；カルバモイル；C_{1-6}アルコキシ；C_{1-6}アルカノイルオキシ；アミノ；又はアシル部分の炭素原子数は２～６であるアシルアミノで、R^{4}が水素又はヒドロキシである化合物である、＜１ａ＞～＜１２ａ＞、＜１ｂ＞～＜１２ｂ＞及び＜１ｃ＞～＜１２ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜３６ｄ＞

＜１４ｄ＞～＜２８ｄ＞のいずれか１項に記載の一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^{3}がヒドロキシ；カルバモイル；又はC_{1-6}アルカノイルオキシで、R^{4}が水素である化合物である、＜１ａ＞～＜１２ａ＞、＜１ｂ＞～＜１２ｂ＞及び＜１ｃ＞～＜１２ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜３７ｄ＞

＜１４ｄ＞～＜２８ｄ＞のいずれか１項に記載の一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^{3}がヒドロキシで、R^{4}が水素である、＜１ａ＞～＜１２ａ＞、＜１ｂ＞～＜１２ｂ＞及び＜１ｃ＞～＜１２ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜３８ｄ＞

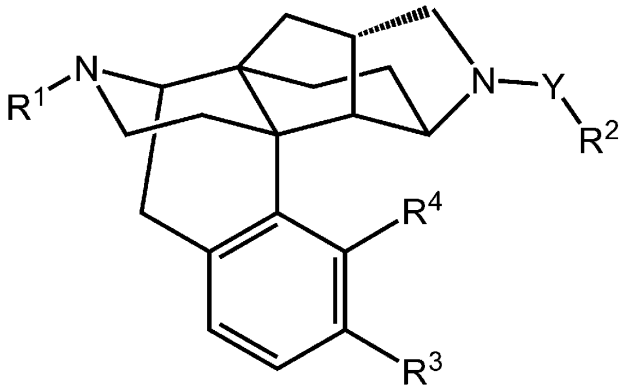
＜１４ｄ＞～＜２８ｄ＞のいずれか１項に記載の一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^{3}及びR^{4}が水素である化合物である、＜１ａ＞～＜１２ａ＞、

＜１ｂ＞～＜１２ｂ＞及び＜１ｃ＞～＜１２ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜３９ｄ＞

＜１３ｄ＞に記載の一般式（Ｉ）で表される化合物が、次の一般式（ＩＩ）：

[0069] [化13]



（ＩＩ）

（式中、R^1が水素；C_{1-6}アルキル；又はシクロアルキル部分の炭素原子数は３～６で、アルキレン部分の炭素原子数は１～５であるシクロアルキルアルキルであり、

R^2が１又は２個の窒素原子と少なくとも１つの炭素原子を環構成原子として含み、そして隣接する環構成原子の少なくとも１組は２重結合を有し、さらに少なくとも１つのオキソ基で置換されている５～７員のヘテロ環、又はピリジン　１－オキシドを表し、

ここで、R^2はR^2の環構成原子である炭素原子を介してＹと結合し、

R^3及びR^4は同一又は異なって、水素又はヒドロキシ；又はC_{1-6}アルコキシであり、

ＹがＣ（＝Ｏ）であり、

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

ハロゲン；ヒドロキシ；及びC_{1-6}アルコキシから選択される少なくとも１個の置換基で置換されていても良く、

そして、R^2のヘテロ環は、オキソ基の他、

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

また、R^2のピリジン　１－オキシドは、

C_{1-6}アルキル；C_{1-6}アルコキシ；C_{1-6}アルカノイルオキシ；ヒドロキシ；アルコキシ部分の炭素原子数が１～６であるアルコキシカルボニル；カルバモイル；アルキル部分の炭素原子数は１～６であるアルキルカルバモイル；アルキル部分の炭素原子数は１～６であるジアルキルカルバモイル；ハロゲン；ニトロ；シアノ；１～３個のハロゲンで置換されたC_{1-6}アルキル；１～３個のハロゲンで置換されたC_{1-6}アルコキシ；フェニル；Ｎ、Ｏ及びＳから選択される１～４個のヘテロ原子を環構成原子として含むヘテロアリール；フェノキシ；アルキルの炭素原子数が１～３であるフェニルアルキル；メチレンジオキシから選択される少なくとも１個の置換基を有していても良い）で表される化合物である、＜１ａ＞～＜１２ａ＞、＜１ｂ＞～＜１２ｂ＞及び＜１ｃ＞～＜１２ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

[0070] ＜４０ｄ＞

＜３９ｄ＞に記載の一般式（ＩＩ）で表される化合物が、R^1がシクロアルキルアルキルであって、シクロアルキル部分の炭素原子数が３～６であり、

アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるシクロアルキルアルキルである化合物である、＜１ａ＞～＜１２ａ＞、＜１ｂ＞～＜１２ｂ＞及び＜１ｃ＞～＜１２ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

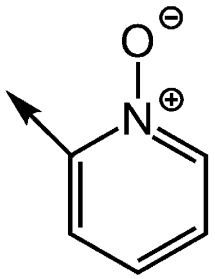
＜４１ｄ＞

＜３９ｄ＞又は＜４０ｄ＞に記載の一般式（ＩＩ）で表される化合物が、

R^2が、

式（ＩＩＩ）：

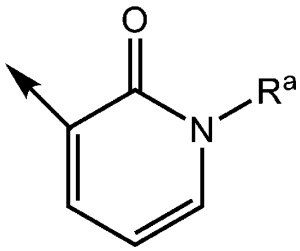
[0071] [化14]



（ＩＩＩ）

；式（ＩＶ）：

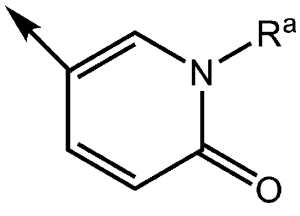
[0072] [化15]



（ＩＶ）

；式（Ｖ）：

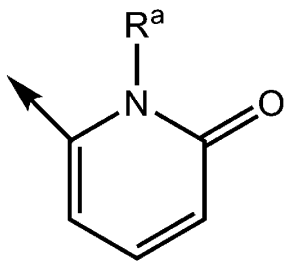
[0073] [化16]



（Ｖ）

；又は式（ＶＩ）：

[0074] [化17]



（ＶＩ）

（式ＩＩＩ～ＶＩにおいて、R^aは水素又はC_{1-6}アルキルであり、矢印の位置でＹと結合する）である化合物である、＜１ａ＞～＜１２ａ＞、＜１ｂ＞～＜１２ｂ＞及び＜１ｃ＞～＜１２ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜４２ｄ＞

＜３９ｄ＞～＜４１ｄ＞のいずれか１項に記載の一般式（ＩＩ）で表される化合物が、R^3がヒドロキシである化合物である、＜１ａ＞～＜１２ａ＞、＜１ｂ＞～＜１２ｂ＞及び＜１ｃ＞～＜１２ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜４３ｄ＞

＜３９ｄ＞～＜４２ｄ＞のいずれか１項に記載の一般式（ＩＩ）で表される化合物が、R^4が水素である化合物である、＜１ａ＞～＜１２ａ＞、＜１ｂ＞～＜１２ｂ＞及び＜１ｃ＞～＜１２ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

[0075] ＜４４ｄ＞

＜１３ｄ＞に記載の一般式（Ｉ）で表される化合物が、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

３－（（１Ｓ，３ａＲ，５ａＳ，６Ｒ，１１ｂＲ，１１ｃＳ）－１４－（

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

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

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

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

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

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

ピラン－２－オン、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

５－（（１Ｓ，３ａＲ，５ａＳ，６Ｒ，１１ｂＲ，１１ｃＳ）－１４－（シクロプロピルメチル）－１０－ヒドロキシ－２，３，３ａ，４，５，６，７，１１ｃ－オクタヒドロ－１Ｈ－６，１１ｂ－（エピミノエタノ）－１，５ａ－メタノナフト［１，２－ｅ］インドール－３－カルボニル）－１－エチルピリジン－２（１Ｈ）－オンから選択される少なくとも１つの化合物である、＜１ａ＞～＜１２ａ＞、＜１ｂ＞～＜１２ｂ＞及び＜１ｃ＞～＜１２ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；又は

[0076] ＜４５ｄ＞

＜１３ｄ＞及び＜３９ｄ＞～＜４３ｄ＞のいずれか１項に記載の一般式（Ｉ）で表される化合物が、

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

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

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

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

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

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

５ａ－メタノナフト［１，２－ｅ］インドール－３－カルボニル）－１－エチルピリジン－２（１Ｈ）－オンから選択される少なくとも１つの化合物である、＜１ａ＞～＜１２ａ＞、＜１ｂ＞～＜１２ｂ＞及び＜１ｃ＞～＜１２ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物。

[0077] 次に、実施例を挙げ、本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例化合物は、国際公開第２０１８／０５２１１４号に記載の方法に従って合成した。

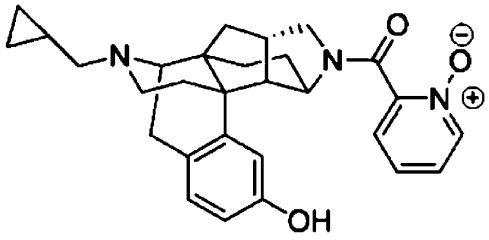
実施例化合物の命名はケンブリッジソフト社製　ＣｈｅｍＤｒａｗ　ｖｅｒ．１４を用いて描画した構造式を同ソフトウェア搭載の命名アルゴリズムによって英語名として変換した後に日本語翻訳した。

実施例

[0078] 実施例１

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

[0079] [化18]

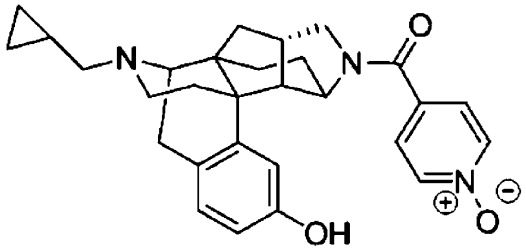


[0080] 実施例２

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

５ａ－メタノナフト［１，２－ｅ］インドール－３－カルボニル）ピリジン－１－オキシド

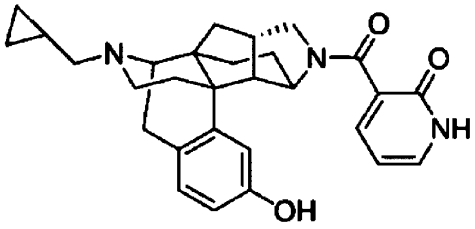
[0081] [化19]



[0082] 実施例３

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

[0083] [化20]

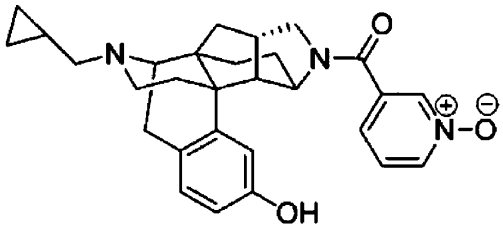


[0084] 実施例４

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

[0085]

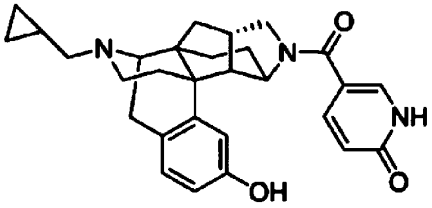
[化21]



[0086] 実施例５

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

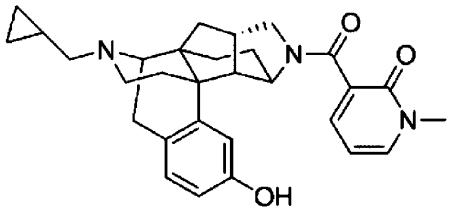
[0087] [化22]



[0088] 実施例６

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

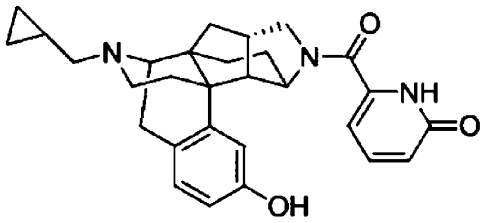
[0089] [化23]



[0090] 実施例７

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

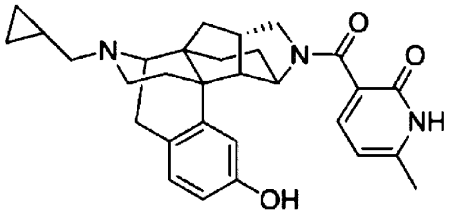
[0091] [化24]



[0092] 実施例８

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

[0093] [化25]

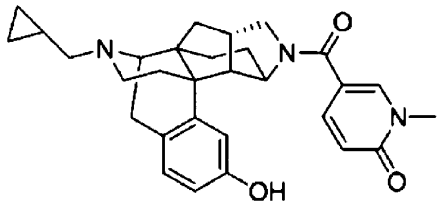


[0094] 実施例９

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

チルピリジン－２（１Ｈ）－オン

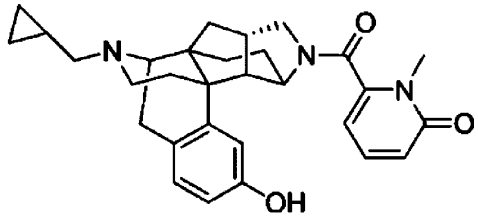
[0095] [化26]



[0096] 実施例１０

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

[0097] [化27]

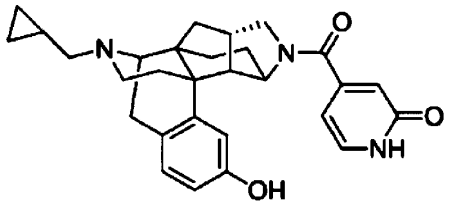


[0098] 実施例１１

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

[0099]

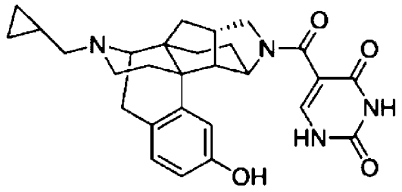
[化28]



[0100] 実施例１２

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

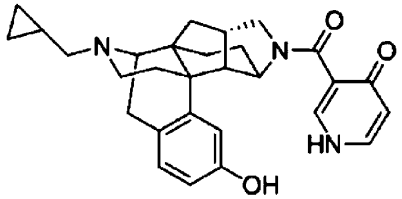
[0101] [化29]



[0102] 実施例１３

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

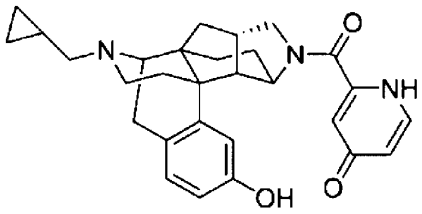
[0103] [化30]



[0104] 実施例１４

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

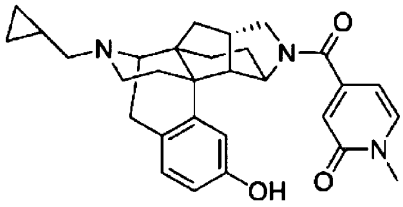
[0105] [化31]



[0106] 実施例１５

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

[0107] [化32]

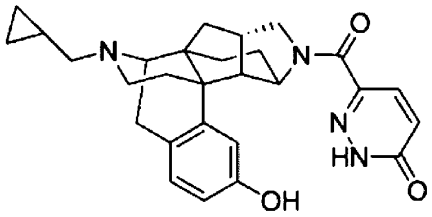


[0108] 実施例１６

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

ン－３（２Ｈ）－オン

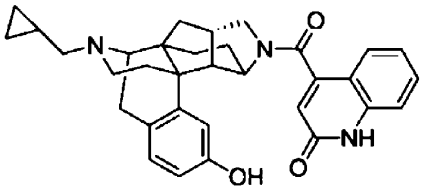
[0109] [化33]



[0110] 実施例１７

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

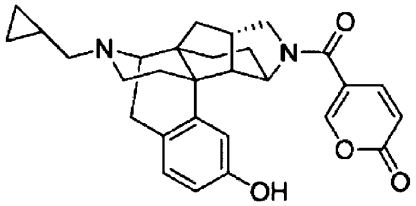
[0111] [化34]



[0112] 実施例１８

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

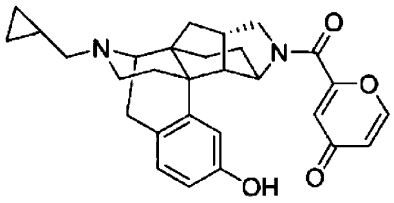
[0113] [化35]



[0114] 実施例１９

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

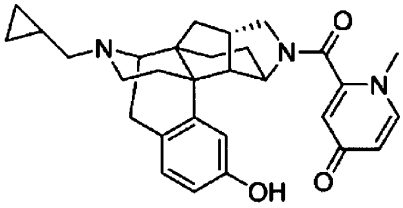
[0115] [化36]



[0116] 実施例２０

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

[0117] [化37]

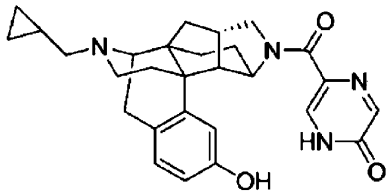


[0118] 実施例２１

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

－２（１Ｈ）－オン

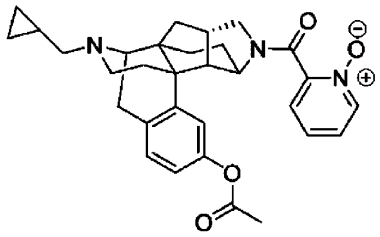
[0119] [化38]



[0120] 実施例２２

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

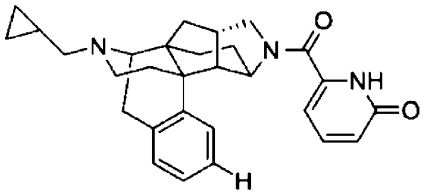
[0121] [化39]



[0122] 実施例２３

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

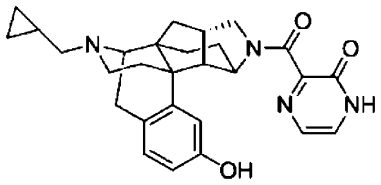
[0123] [化40]



[0124] 実施例２４

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

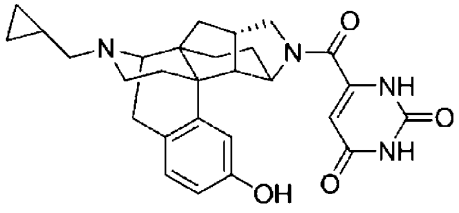
[0125] [化41]



[0126] 実施例２５

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

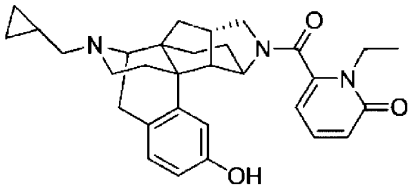
[0127] [化42]



[0128] 実施例２６

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

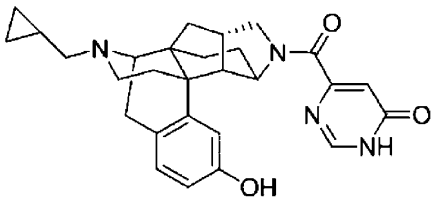
[0129] [化43]



[0130] 実施例２７

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

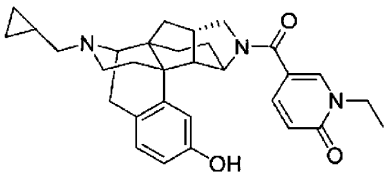
[0131] [化44]



[0132] 実施例２８

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

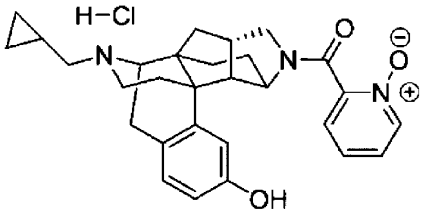
[0133] [化45]



[0134] 実施例２９

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

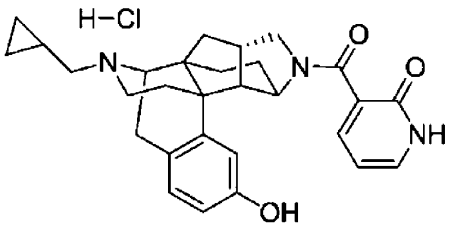
[0135] [化46]



[0136] 実施例３０

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

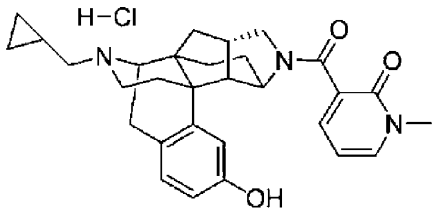
[0137] [化47]



[0138] 実施例３１

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

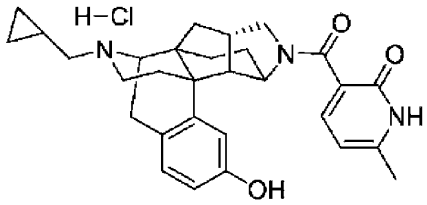
[0139] [化48]



[0140] 実施例３２

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

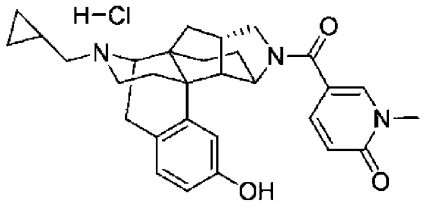
[0141] [化49]



[0142] 実施例３３

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

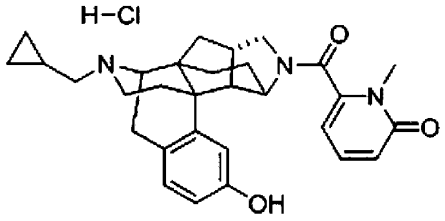
[0143] [化50]



[0144] 実施例３４

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

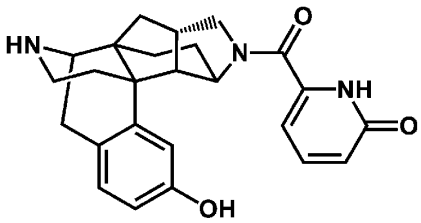
[0145] [化51]



[0146] 実施例３５

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

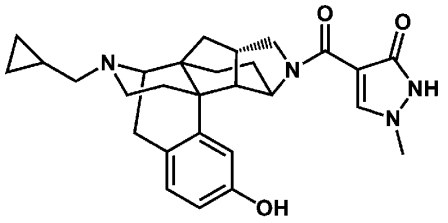
[0147] [化52]



[0148] 実施例３６

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

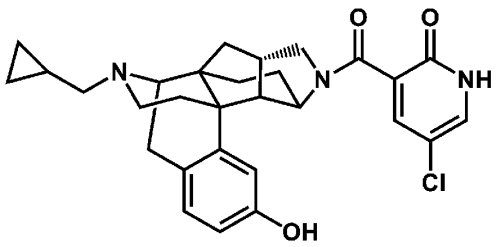
[0149] [化53]



[0150] 実施例３７

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

[0151] [化54]

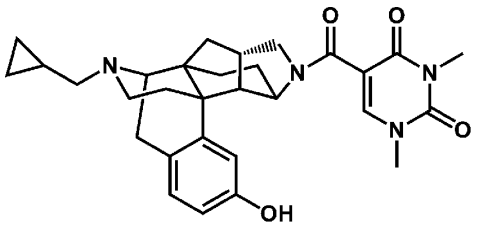


[0152] 実施例３８

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

[0153]

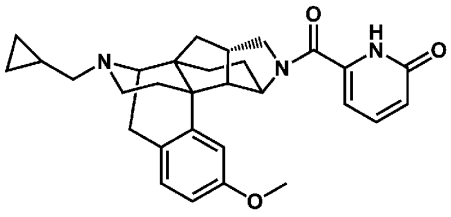
[化55]



[0154] 実施例３９

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

[0155] [化56]



[0156] 実施例４０

（１）オピオイド受容体機能試験（アゴニスト活性の評価）

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

方法：Ｌａｎｃｅ　Ｕｌｔｒａ　ｃＡＭＰ　ｋｉｔ（パーキンエルマー社）を用い、所定の方法に従って実施した。アゴニスト活性の評価では、各ヒトオピオイド受容体（δ、μ及びκ：アクセッション番号とカタログ番号は下記）発現ＣＨＯ細胞と被験化合物をそれぞれ１０μＭ　フォルスコリン存在下にて、アッセイバッファー（１×ＨＢＳＳ，１Ｍ　ＨＥＰＥＳ，ｐＨ７．４，２５０ｍＭ　ＩＢＭＸ（Ｉｓｏｂｕｔｙｌｍｅｔｈｙｌｘａｎｔｈｉｎｅ），７．５％　ＢＳＡ）中で３０分間反応させた。続けて、キット中のｃ

ＡＭＰ検出試薬を添加し、１時間後にＥｎＶｉｓｉｏｎプレートリーダー（パーキンエルマー社）を用いて時間分解蛍光測定を行った。被験化合物及び各対照薬（δ：ＳＮＣ８０、μ：ＤＡＭＧＯ、κ：Ｕ－６９５９３）は10^{-12}～10^{-5}Ｍの濃度範囲で評価を行い、６６５ｎｍの蛍光値から被験化合物の用量反応曲線を求め、EC_{50}値及びE_{max}値を算出した。E_{max}値は各対照薬の最大反応を１００％とした時の、被験化合物の最大反応の割合で求めた。

ＳＮＣ８０：

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

ＤＡＭＧＯ：

［Ｄ－Ａｌａ^{2}，Ｎ－ＭｅＰｈｅ^{4}，Ｇｌｙ－ｏｌ］ｅｎｋｅｐｈａｌｉｎ

Ｕ－６９５９３：

（＋）－（５α，７α，８β）－Ｎ－メチル－Ｎ－［７－（１－ピロリジニル）－１－オキサスピロ［４．５］デシ－８－イル］ベンゼンアセトアミド

＜アクセッション番号及びカタログ番号＞

δ：Ｃａｔａｌｏｇ　Ｎｏ．ＣＴ４６０７，ａｃｃｅｓｓｉｏｎ Ｎｏ．ＮＭ＿０００９１１．２

μ：Ｃａｔａｌｏｇ　Ｎｏ．ＣＴ４６０５，ａｃｃｅｓｓｉｏｎ Ｎｏ．ＮＭ＿０００９１４

κ：Ｃａｔａｌｏｇ　Ｎｏ．ＣＴ４６０６，ａｃｃｅｓｓｉｏｎ Ｎｏ．ＮＭ＿０００９１２

（ＣｈａｎＴｅｓｔ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）

[0157]

[表1]

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

[0158] Ｎ．Ｃ．：最高濃度（１０μＭ）において最大反応に達していなかったため、ED_{50}値は算出しなかった。

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

表１に示すとおり、本発明の化合物は、オピオイドδ受容体に対して強力なアゴニスト活性を有し、かつμ及びκ受容体に対してはアゴニスト活性を有さないか、又はごく弱いアゴニスト活性しか示さないことが確認された。

（２）オピオイド受容体機能試験（アンタゴニスト活性の評価）

μ及びκオピオイド受容体に対するアンタゴニスト活性の評価は、（１）と同じ方法を用いた。一定濃度の各対照薬（μ：３０ｎＭ　ＤＡＭＧＯ、κ：１００ｎＭ　Ｕ－６９５９３）と、被験化合物及び各ヒトオピオイド受容体発現ＣＨＯ細胞は、それぞれ１０μＭ　フォルスコリン存在下にて、アッセイバッファー中で３０分間反応させた。被験化合物及は10^{-12}～10^{-5}Ｍの濃度範囲で評価を行い、以降の操作はアゴニスト活性評価の場合と同様に実施した。被験物質非存在下での各対照薬の反応を１００％として、被験物質存在下での用量反応曲線を求め、対照薬の反応を５０％阻害する濃度（IC_{50}値）を算出した。

[0159] [表2]

実施例	μ受容体 IC_{50}（nM）	κ受容体 IC_{50}（nM）
１	４．１	３．３
３	４．６	１１．１
７	１．３	４．６
９	２．４	３．３
１０	５．７	３．４
２８	２．１	４．０

表２に示すとおり、本発明の化合物は、オピオイドμ及びκ受容体に対して強力なアンタゴニスト活性を有することが確認された。

[0160] 実施例４１

＜マウス文脈的恐怖条件づけ試験（恐怖記憶の消去学習への影響）＞

マウス文脈的恐怖条件づけ試験における、実施例７の化合物の恐怖記憶の消去学習に対する影響を検討した。試験は非特許文献４に従って実施した。実施例７の化合物（5, 10, 20 mg/kg, p.o.）及び溶媒投与は、2日目にマウスを実験箱に入れる2時間前におこなった。恐怖記憶の程度は、すくみ行動と呼ばれる恐怖応答を示す時間を計測し、試験時間（6分間）に対する割合で表すことにより評価した。

本試験において、実施例７の化合物投与群では2日目及び3日目の恐怖応答

が溶媒投与群に比べて有意に低下することが明らかとなった（図１）。先行研究により、2日目の再曝露によって消去学習がおこることが知られていることから、この結果は実施例７の化合物が恐怖記憶の消去学習を促進することを示している。

[0161] 実施例４２

＜マウス文脈的恐怖条件づけ試験（恐怖記憶の再固定化への影響）＞

実施例４１と同様に恐怖条件づけ試験を用いて、恐怖記憶の再固定化に対する作用を検討した。試験は非特許文献４に準ずる方法で実施した。実施例７の化合物（20 mg/kg, p.o.）及び溶媒投与は、2日目にマウスを実験箱に入れる2時間前におこなった。本試験において、2日目と3日目の試験時間はそれぞれ2分間とした。

本試験において、実施例７の化合物投与群では2日目と3日目の恐怖応答が溶媒投与群に比べて有意に低下した（図２）。先行研究により、2日目の再曝露時に恐怖記憶が想起された後に再固定化がおこることが知られていることから、この結果は実施例７の化合物が恐怖記憶の再固定化を阻害する可能性を示唆している。

[0162] 実施例４３

＜マウス文脈的恐怖条件づけ試験（恐怖記憶の再固定化への影響）＞

実施例４２の2日目の試験直後に、実施例７の化合物を皮下投与（1 mg/kg, 3 mg/kg, s.c.）したところ、実施例７の化合物投与群では3日目の恐怖応答が溶媒投与群に比べて有意に低下した（図３）。この結果は実施例７の化合物が恐怖記憶の再固定化を阻害することを示唆している。

[0163] 実施例４４

＜代謝安定性試験＞

(試験方法)

ヒト肝ミクロソームと被験物質を一定時間（0～60 min）反応させ、反応試料中の被験物質の未変化体残存量を測定し、残存率を求めた。反応時間0時間における未変化体残存率を100%とし、インキュベーション後の残存率を時間

に対してlog-linearプロットし、回帰直線（$y=100e^{-kt}$、k＝直線の傾き：消失速度定数）を求め、以下の式を用いて代謝クリアランスCL_{int}（mL/min/kg）を算出した。

CL_{int}* = k (-min) × 52.5 (mg MS protein/g liver) × 26 (g liver/kg) / MS protein (mg MS protein/mL)

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

（試験結果）

試験結果を表３に示す。

[0164] [表3]

	実施例１	実施例７	実施例１０	実施例１６	比較化合物１
Ｃｌｉｎｔ	１９	５．６	１３	１８	２５

[0165] 比較化合物１：国際公開第２０１３／３５８３３号の実施例９３（化合物１０４）

表３から明らかなように本発明化合物は優れた代謝安定性を有することが明らかになった。一方、国際公開２０１３／３５８３３号（特許文献４）記載の化合物には、代謝安定性が悪い化合物が存在していることが判明した。

産業上の利用可能性

[0166] 本発明の医薬組成物は、ストレス関連障害、ストレス誘発性の不安障害、又はうつ病を併発したストレス関連障害若しくは不安障害の治療又は予防に有用である。

請求の範囲

[請求項1] 選択的オピオイドδ受容体アゴニストを有効成分として含む、ストレス関連障害、ストレス誘発性の不安障害、又はうつ病を併発したストレス関連障害若しくは不安障害の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項2] 前記選択的オピオイドδ受容体アゴニストが、更にオピオイドκ受容体アンタゴニスト作用を有する、請求項１に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項3] 前記選択的オピオイドδ受容体アゴニストが、更にオピオイドμ受容体アンタゴニスト作用及びオピオイドκ受容体アンタゴニスト作用を有する、請求項１又は２に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項4] 前記ストレス関連障害が、急性ストレス障害、心的外傷後ストレス障害、又は適応障害である、請求項１～３のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項5] 前記ストレス関連障害が、急性ストレス障害又は心的外傷後ストレス障害である、請求項１～４のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項6] 心的外傷後ストレス障害の治療又は予防用医薬組成物であって、心的外傷的出来事の後に始まる、その心的外傷的出来事に関連した侵入症状の抑制作用、心的外傷的出来事に関連する刺激の持続的回避の抑制作用、又は心的外傷的出来事に関連した認知と気分の陰性の変化の抑制作用を有する、請求項４又は５に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項7] 心的外傷的出来事の後に始まる、その心的外傷的出来事に関連した侵入症状が、

以下の（１）～（５）の少なくとも１つの症状である、請求項６に記載の治療又は予防用医薬組成物：

（１）心的外傷的出来事の反復的、不随意的、及び侵入的で苦痛な記憶；

（２）夢の内容と感情又はそのいずれかが心的外傷的出来事に関連している、反復的で苦痛な夢；

（３）心的外傷的出来事が再び起こっているように感じる、又はそのように行動する解離症状；

（４）心的外傷的出来事の側面を象徴する又はそれに類似する、内的又は外的なきっかけに曝露された際の強烈な又は遷延する心理的苦痛；及び

（５）心的外傷的出来事の側面を象徴する又はそれに類似する、内的又は外的なきっかけに対する顕著な生理学的反応。

[請求項8] フラッシュバックを抑制する、請求項１～７のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項9] 心的外傷に関する出来事や、関連する事柄を回避することを抑制する、請求項１～８のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物。

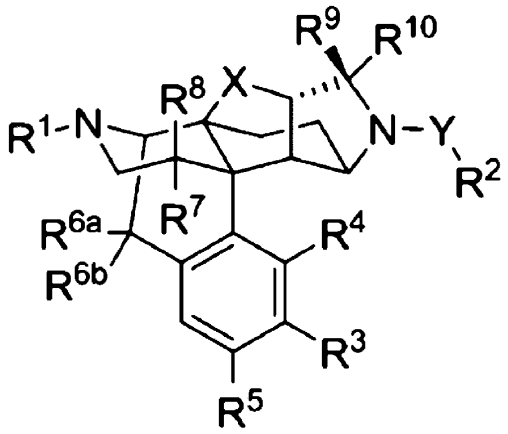
[請求項10] 心的外傷的出来事の記憶の消去の促進作用、及び／又は心的外傷的出来事の記憶の再固定化の阻害作用を有する、請求項１～９のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項11] 前記心的外傷的出来事の記憶の消去の促進作用が、心的外傷的出来事の記憶の消去学習の促進作用である、請求項１０に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項12] 恐怖記憶からの恐怖感を緩和する、請求項１～１１のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項13] 前記選択的オピオイドδ受容体アゴニストが、次の一般式（Ｉ）：

[化1]



（Ｉ）

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

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

ここで、Ｒ[2]はＲ[2]の環構成原子である炭素原子を介してＹと結合し、

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

であるアシルアミノを表し、

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

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

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

ＸはＯ又はCH_2を表し、

そして、ＹはＣ（＝Ｏ）を表す。

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

ハロゲン；ヒドロキシ；C_{1-6}アルコキシ；C_{6-10}アリールオキシ；C_{1-6}アルカノイル；C_{1-6}アルカノイルオキシ；カルボキシル；アルコキシ部分の炭素原子数が１～６であるアルコキシカルボニル；カルバモイル；アルキル部分の炭素原子数は１～６であるアルキルカル

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

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

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

良く、

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

更にR^1がC_{1-10}アルキルの場合、$NR^{11}R^{12}$で置換されていても良く、ここでR^{11}及びR^{12}は同一又は異なって、水素；C_{1-10}アルキル；若しくはアリール部分の炭素原子数が６～１０で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるアラルキルであるか、又はR^{11}とR^{12}と、R^{11}及びR^{12}が結合している窒素原子、更に所望により１～２個のヘテロ原子とが一緒になって５～７員環を形成してもよく、そしてまたR^1のアリール部分の炭素原子数が６～１０で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるアラルキルのアルキレン部分は、フェニル又は１～３個のハロゲンで置換されたC_{1-6}アルキルから選択される少なくとも１個の置換基で置換されていても良い。）

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩である、請求項１～１２のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項14]　前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^5、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^8、R^9及びR^{10}が水素で、

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

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

ここで、R^2はR^2の環構成原子である炭素原子を介してＹと結合し、

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

ＸがＣＨ$_2$で、

そして、ＹがＣ（＝Ｏ）であり、

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

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

そして、R^1のアリール部分の炭素原子数が６～１０で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるアラルキルのアリール部分；R^3及びR^4のC_{6-10}アリールオキシのアリール部分は、

C_{1-6}アルキル；C_{1-6}アルコキシ；C_{1-6}アルカノイルオキシ；

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

Ｒ^{2}のヘテロ環は、オキソ基の他、上述したＲ^{1}のアリール部分の炭素原子数が６～１０で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるアラルキルのアリール部分が有していても良い置換基を有していても良く、また、Ｒ^{2}のピリジン　１－オキシドは、上述したＲ^{1}のアリール部分の炭素原子数が６～１０で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるアラルキルのアリール部分が有していても良い置換基を有していても良く、

更にＲ^{1}のアリール部分の炭素原子数が６～１０で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるアラルキルのアルキレン部分は、フェニル又は１～３個のハロゲンで置換されたＣ$_{1-6}$アルキルから選択される少なくとも１個の置換基で置換されていても良い化合物である、請求項１３に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項15] 前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{1}がＣ$_{1-6}$アルキル；シクロアルキル部分の炭素原子数が３～６で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるシクロアルキルアルキル；又はアリール部分の炭素原子数が６～１０で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるアラルキルである化合物である、請求項１３又は１４に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項16] 前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ[1]がシクロアルキル部分の炭素原子数が３～６で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるシクロアルキルアルキルである化合物である、請求項１３～１５のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項17] 前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ[1]がヒドロキシで置換されたＣ$_{2-6}$アルキル；１～６個のハロゲンで置換されたＣ$_{1-6}$アルキル；又はＣ$_{1-6}$アルコキシで置換されたＣ$_{2-6}$アルキルである化合物である、請求項１３又は１４に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項18] 前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ[1]がアリル、フルオロプロピル、２－(ピリジン－3－イル)エチル、２－（メチルスルホニル）エチル又は２－（アミノスルホニル）エチルである化合物である、請求項１３又は１４に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項19] 前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ[2]がＮ、Ｏ及びＳから選択される１～４個のヘテロ原子と少なくとも１つの炭素原子を環構成原子として含み、そして隣接する環構成原子の少なくとも１組は２重結合を有し、さらに少なくとも１つのオキソ基で置換されている５～７員のヘテロ環若しくは該ヘテロ環にベンゼン環が縮合したヘテロ環、又はピリジン　１－オキシドである化合物である、請求項１３～１８のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項20] 前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ[2]がピリジン　１－オキシドである化合物である、請求項１３～１９のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項21] 前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ[2]のヘテロ環がピリジン－２（１Ｈ）－オンである化合物である、請求項１３～１９のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項22] 前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ[2]のヘテロ環がピリジン－４（１Ｈ）－オンである化合物である、請求項１３～１９のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項23] 前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}のヘテロ環がピリダジン－３（２Ｈ）－オンである化合物である、請求項１３～１９のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項24] 前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}のヘテロ環がピラジン－２（１Ｈ）－オンである化合物である、請求項１３～１９のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項25] 前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}のヘテロ環が４Ｈ－ピラン－４－オン又は２Ｈ－ピラン－２－オンである化合物である、請求項１３～１９のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項26] 前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}のヘテロ環がキノリン－２（１Ｈ）－オンである化合物である、請求項１３～１９のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項27] 前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{2}のヘテロ環がピリミジン－４（３Ｈ）－オン又はピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）―ジオンである化合物である、請求項１３～１９のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項28] 前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、ＸがＣＨ$_{2}$である化合物である、請求項１３及び１５～２７のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項29] 前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{3}及びＲ^{4}のうち、一方がヒドロキシで、他方が水素である化合物である、請求項１３～２８のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項30] 前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{3}がハロゲン；シアノ；カルバモイル；Ｃ$_{1-6}$アルコキシ；Ｃ$_{1-6}$アルカノイルオキシ；アミノ；又はアシル部分の炭素原子数は２～６であるアシルアミノで、Ｒ^{4}が水素又はヒドロキシで、Ｒ^{5}が水素である化合物である、請求項１３及び１５～２８のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項31] 前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{3}がヒドロキシ；カルバモイル；又はＣ$_{1-6}$アルカノイルオキシで、Ｒ^{4}が水素で、Ｒ^{5}が水素である化合物である、請求項１３及び１５～２８のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項32] 前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{3}がヒドロキシで、Ｒ^{4}が水素で、Ｒ^{5}が水素である化合物である、請求項１３及び１５～２８のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項33] 前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}及びＲ^{5}が全て水素である化合物である、請求項１３及び１５～２８のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項34] 前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{6a}、Ｒ^{6b}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}及びＲ^{10}が全て水素である化合物である、請求項１３及び１５～３３のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項35] 前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{3}がハロゲン；シアノ；カルバモイル；Ｃ$_{1-6}$アルコキシ；Ｃ$_{1-6}$アルカノイルオキシ；アミノ；又はアシル部分の炭素原子数は２～６であるアシルアミノで、Ｒ^{4}が水素又はヒドロキシである化合物である、請求項１４～２８のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物。

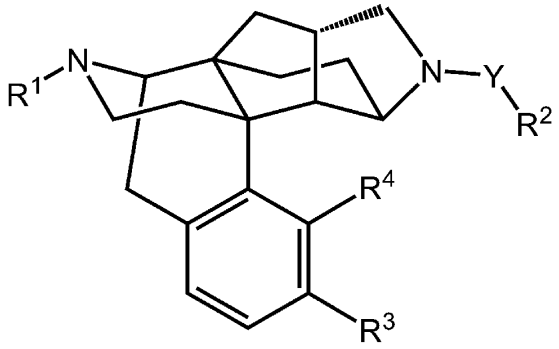
[請求項36] 前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{3}がヒドロキシ；カルバモイル；又はＣ$_{1-6}$アルカノイルオキシで、Ｒ^{4}が水素である化合物である、請求項１４～２８のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項37] 前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{3}がヒドロキシで、Ｒ^{4}が水素である、請求項１４～２８のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項38] 前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｒ^{3}及びＲ^{4}が水素である化合物である、請求項１４～２８のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項39] 前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、次の一般式（ＩＩ）：

[化2]



（ＩＩ）

（式中、Ｒ^{1}が水素；Ｃ$_{1-6}$アルキル；又はシクロアルキル部分の炭素原子数は３～６で、アルキレン部分の炭素原子数は１～５であるシクロアルキルアルキルであり、

Ｒ^{2}が１又は２個の窒素原子と少なくとも１つの炭素原子を環構成原子として含み、そして隣接する環構成原子の少なくとも１組は２重結合を有し、さらに少なくとも１つのオキソ基で置換されている５～７員のヘテロ環、又はピリジン　１－オキシドを表し、

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

Ｒ^{3}及びＲ^{4}は同一又は異なって、水素又はヒドロキシ；又はＣ$_{1-6}$アルコキシであり、

ＹがＣ（＝Ｏ）であり、

但し、Ｒ^{1}のＣ$_{1-6}$アルキル；シクロアルキル部分の炭素原子数が３～６で、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるシクロアルキルアルキルのアルキレン部分及びシクロアルキル部分は、１～６個のハロゲン；ヒドロキシ；及びＣ$_{1-6}$アルコキシから選択される少なくとも１個の置換基で置換されていても良く、

そして、Ｒ^{2}のヘテロ環は、オキソ基の他、

Ｃ$_{1-6}$アルキル；Ｃ$_{1-6}$アルコキシ；Ｃ$_{1-6}$アルカノイルオキシ；

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

また、Ｒ^{2}のピリジン　１－オキシドは、

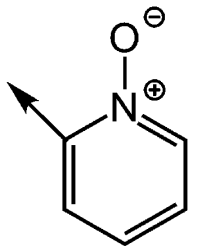
Ｃ$_{1-6}$アルキル；Ｃ$_{1-6}$アルコキシ；Ｃ$_{1-6}$アルカノイルオキシ；ヒドロキシ；アルコキシ部分の炭素原子数が１～６であるアルコキシカルボニル；カルバモイル；アルキル部分の炭素原子数は１～６であるアルキルカルバモイル；アルキル部分の炭素原子数は１～６であるジアルキルカルバモイル；ハロゲン；ニトロ；シアノ；１～３個のハロゲンで置換されたＣ$_{1-6}$アルキル；１～３個のハロゲンで置換されたＣ$_{1-6}$アルコキシ；フェニル；Ｎ、Ｏ及びＳから選択される１～４個のヘテロ原子を環構成原子として含むヘテロアリール；フェノキシ；アルキルの炭素原子数が１～３であるフェニルアルキル；メチレンジオキシから選択される少なくとも１個の置換基を有していても良い）で表される化合物である、請求項１３に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項40]　前記一般式（ＩＩ）で表される化合物が、Ｒ^{1}がシクロアルキルアルキルであって、シクロアルキル部分の炭素原子数が３～６であり、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるシクロアルキルアルキルである化合物である、請求項３９に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項41] 前記一般式（ＩＩ）で表される化合物が、Ｒ^{2}が、

式（ＩＩＩ）：

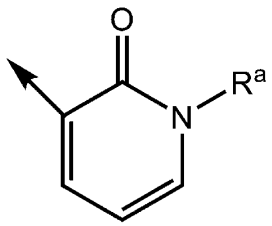
[化3]



（ＩＩＩ）

；式（ＩＶ）：

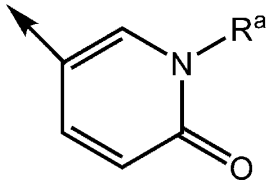
[化4]



（ＩＶ）

；式（Ｖ）：

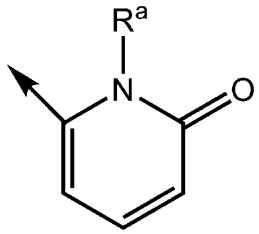
[化5]



（Ｖ）

；又は式（ＶＩ）：

[化6]



（ＶＩ）

（式ＩＩＩ～ＶＩにおいて、R^aは水素又はC_{1-6}アルキルであり、矢印の位置でＹと結合する）

である化合物である、請求項３９又は４０に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項42] 前記一般式（ＩＩ）で表される化合物が、R^3がヒドロキシである化合物である、請求項３９～４１のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項43] 前記一般式（ＩＩ）で表される化合物が、R^4が水素である化合物である、請求項３９～４２のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項44] 前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

５－（（１Ｓ，３ａＲ，５ａＳ，６Ｒ，１１ｂＲ，１１ｃＳ）－１

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

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

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

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

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

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

３－カルボニル）－１－エチルピリジン－２（１Ｈ）－オン、

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

５－（（１Ｓ，３ａＲ，５ａＳ，６Ｒ，１１ｂＲ，１１ｃＳ）－１４－（シクロプロピルメチル）－１０－ヒドロキシ－２，３，３ａ，４，５，６，７，１１ｃ－オクタヒドロ－１Ｈ－６，１１ｂ－（エピミノエタノ）－１，５ａ－メタノナフト［１，２－ｅ］インドール－３－カルボニル）－１－エチルピリジン－２（１Ｈ）－オンから選択される少なくとも１つの化合物である、請求項１３に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項45] 前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、

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

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

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

３－カルボニル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン；

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

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

５－（（１Ｓ，３ａＲ，５ａＳ，６Ｒ，１１ｂＲ，１１ｃＳ）－１４－（シクロプロピルメチル）－１０－ヒドロキシ－２，３，３ａ，４，５，６，７，１１ｃ－オクタヒドロ－１Ｈ－６，１１ｂ－（エピミノエタノ）－１，５ａ－メタノナフト［１，２－ｅ］インドール－３－カルボニル）－１－エチルピリジン－２（１Ｈ）－オンから選択される少なくとも１つの化合物である、請求項１３及び３９～４３のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物。