明　細　書

発明の名称 ： アンヘドニア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δオピオイド受容体アゴニストを有効成分として含む、アンヘドニアの治療又は予防用医薬組成物に関する。

本願は、２０２４年３月１８日に、日本に出願された特願２０２４－０４２８６３号、及び２０２４年８月９日に、日本に出願された特願２０２４－１３４６２４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、及びκの３つのサブタイプが存在する。オピオイドと同様な活性を有する化合物も知られている。この中で、例えばδオピオイド受容体（ＤＯＲ）を活性化するアゴニストは、その他の受容体であるμオピオイド受容体（ＭＯＲ）やκオピオイド受容体（ＫＯＲ）のアゴニストやアンタゴニストである場合もあり、オピオイド受容体に作用する化合物は多様な活性を有することがある。これまでに、ＤＯＲ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、抗不安作用及びストレス関連障害に対する効果が実証されている（特許文献１～８、及び非特許文献１～４）。

[0003] 精神障害の診断・統計マニュアル第５版（ＤＳＭ－５）におけるうつ病（Ｍａｊｏｒ　Ｄｅｐｒｅｓｓｉｖｅ　Ｄｉｓｏｒｄｅｒ）の診断では、９つの抑うつ症状、すなわち、「抑うつ気分」、「興味または喜びの著しい減退」、「体重または食欲の変化」、「不眠または過眠」、「精神運動焦燥または制止」、「疲労感」、「罪責感または無価値観」、「集中力減退または決断困難」、及び「死についての反復思考」のうち、５症状以上が同じ２週間の期間中、ほぼ毎日認められ、かつそのうちの１つが、「抑うつ気分」若しくは「興味または喜びの著しい減退」でなければならない、とされている。

「興味もしくは喜びの著しい減退」は、アンヘドニアと同義であり、うつ病性障害以外にも、物質関連障害、精神病性障害、及び人格障害の構成要素となっている。

アンヘドニアは、研究領域基準ＲＤｏＣ（非特許文献５）では、ポジティブ価システムの失調として捉えることができ、報酬獲得に対する動機づけ及びエフォートの低減、報酬獲得時の快感情の低減・持続困難、又は報酬獲得に関する学習の困難などを含む状態であると説明され、大うつ病の中核症状である抑うつ気分とアンヘドニアは明確に区別される。

これまでのうつ病治療は、抑うつ気分や陰性症状の軽減に焦点をあてたものであり、快楽や喜びの享受といったポジティブ感情の消失、いわゆるアンヘドニアにはあまり目が向けられてこなかった。うつ病におけるアンヘドニアは、治療難治性であり、抑うつ症状の中でも最後まで残存する症状であり、既存の精神医学的治療法、及び心理学的支援法では十分に改善しないことが報告されている（非特許文献６）。少なくとも現時点で、アンヘドニアに有効な抗うつ薬は国内外において上市されておらず、むしろ、うつ病に対する第一選択薬である選択的セロトニン再取り込み阻害薬（ＳＳＲＩ）の効果をアンヘドニアが減弱することや（非特許文献７）、アンヘドニアは抑うつ症状の中で自殺念慮を最も強く予測すること（非特許文献８）が報告されている。さらに、アンヘドニアは、うつ病に限らず、統合失調症、パーキンソン病、強迫症、又は外傷後ストレス障害（ＰＴＳＤ）などの疾患においてもみられる症状であり、アンヘドニアに対する有効な治療薬が期待されている。

[0004] アンヘドニアを評価する動物モデルが報告されており、例えば雌尿臭い嗅ぎ試験（Ｆｅｍａｌｅ　Ｕｒｉｎｅ　ｓｎｉｆｆｉｎｇ　ｔｅｓｔ；　ＦＵＳＴ）（非特許文献９）やショ糖嗜好性試験（非特許文献１０）などが挙げられる。また、オピオイド受容体を調節することにより、アンヘドニアを治療する試みが報告され、ＫＯＲアゴニスト（Ｓａｌｖｉｎｏｌｉｎ　Ａ）、ＫＯＲアンタゴニスト（ＬＹ－２４５６３０２）、ＤＯＲアゴニスト／ＭＯ

Ｒアゴニスト／部分的ＫＯＲアゴニスト（Ｎａｌｍｅｆｅｎ）、又はＤＯＲアゴニスト（ＳＮＣ８０）で評価されている（非特許文献９～１２）。

先行技術文献

特許文献

[0005] 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

特許文献7：国際公開第２０１６／１４８２３２号

特許文献8：国際公開第２０２２／１８１７６３号

非特許文献

[0006] 非特許文献1：Ｈａｙａｓｈｉｄａ ｅｔ ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ，２０１１，６７，６６８２

非特許文献2：Ｋａｍｅｉ ｅｔ ａｌ．，Ｅ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．，１９９５，２７６ ，１３１

非特許文献3：Ｋａｍｅｉ ｅｔ ａｌ．， Ｅ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．，１９９７，３２２，２７

非特許文献4：Ｎａｇａｓｅ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｏｒｇ． Ｍｅｄｉｃ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．，２０１０，２０，６３０２

非特許文献5：Ｉｎｓｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ．Ｊ．Ｐｓｙｃｈｉａｒｙ．２０１０，１６７，７４８

非特許文献6：Ｄｕｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎｉｃ．Ｐｓｙｃｈｏｌ．Ｓｃｉ．，２０２０，８，３６

非特許文献7：Ｕｈｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｐｓｙｃｈｏｌ．Ｍｅｄ．，２０１２，４２，９６７．

非特許文献8：Ｄｕｃａｓｓｅ ｅｔ ａｌ．，Ｄｅｐｒｅｓｓ Ａｎｘｉｅ

ｔｙ．，２０１８，３５，３８２
非特許文献9：Ｓｃｈｅｇｇｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｎｅｕｒｏｐｓｙｃｈｏｐｈａｒｍａｃｏｌ．，２０１８，２１，１０４９
非特許文献10：Ｗｕ　ｅｔ　ａｌ．，Ｅ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．，２０２３，９４２，１７５５３２
非特許文献11：Ｈａｒｄｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｅｈａｖ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．，２０１２，２３，７１０
非特許文献12：Ｐａｇｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｎｅｕｒｏｐｓｙｃｈｏｐｈａｒｍａｃｏｌ．，２０１９，２２，７３５

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の課題は、アンヘドニア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

[0008] 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ＤＯＲ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ＤＯＲアゴニストがモルヒナン骨格を有し、前記選択的ＤＯＲアゴニストが、更にＭＯＲアンタゴニスト作用及びＫＯＲアンタゴニスト作用を有する医薬組成物が、アンヘドニア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。

[0009] ［１］ 選択的δオピオイド受容体アゴニストを有効成分として含む、アンヘドニアの治療又は予防用医薬組成物。

［２］ 前記選択的δオピオイド受容体アゴニストが、更にκオピオイド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δオピオイド受容体アゴニストが、更にμオピオイド受容体アンタゴニスト作用及びκオピオイド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］　前記アンヘドニアが、うつ病、パーキンソン病、強迫症、統合失調症、物質使用障害、アルコール依存、ニコチン依存、摂食障害、神経症性障害（ＰＴＳＤなど）、自閉症スペクトラム障害、又はアルツハイマー型認知症にともなうアンヘドニアである、［１］から［３］のいずれか１つに記載の治療又は予防用医薬組成物。

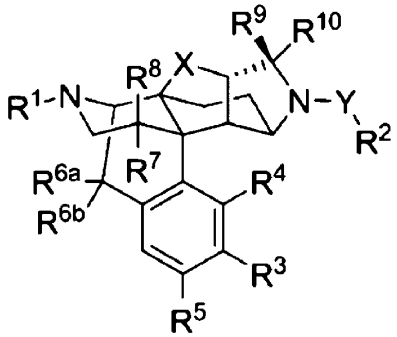
［５］　前記アンヘドニアが、精神的ストレス又は身体的ストレスにより引き起こされるアンヘドニアである、［１］から［４］のいずれか１つに記載の治療又は予防用医薬組成物。

［６］　自殺念慮を抑制する、［１］から［５］のいずれか１つに記載の治療又は予防用医薬組成物。

［７］　前記アンヘドニアが、金銭、飲食物、趣味、娯楽、旅行及び行楽、並びに支配欲求、承認欲求、達成欲求、親和欲求及び性的欲求から選択される少なくとも１つに関する楽しみな経験に対する反応性の低下である、［１］から［６］のいずれか１つに記載の治療又は予防用医薬組成物。

［８］　前記選択的δオピオイド受容体アゴニストが、次の一般式（Ｉ）：

[0010] [化1]



（Ｉ）

（式中、Ｒ１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６～１

０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が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が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；及び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が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が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；及び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］から［７］のいずれか１つに記載の治療又は予防用医薬組成物。

［９］　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、

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が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が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が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；及び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；並びに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が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が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；及び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、［１］から［８］のいずれか１つに記載の治療又は予防用医薬組成物。

［１０］　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、［１］から［９］のいずれか１つに記載の治療又は予防用医薬

組成物。

［１１］　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、［１］から［９］のいずれか１つに記載の治療又は予防用医薬組成物。

［１２］　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、［１］から［９］のいずれか１つに記載の治療又は予防用医薬組成物。

［１３］　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、［１］から［９］のいずれか１つに記載の治療又は予防用医薬組成物。

［１４］　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、［１］から［１３］のいずれか１つ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、Ｒ[2]がピリジン　１－オキシドである化合物である、［１］から［１３］のいずれか１つ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[2]のヘテロ環がピリジン－２（１Ｈ）－オンである化合物である、［１］から［１３］のいずれか１つ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[2]のヘテロ環がピリジン－４（１Ｈ）－オンである化合物である、［１］から［１３］のいずれか１

つ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のヘテロ環がピリダジン－３（２Ｈ）－オンである化合物である、［１］から［１３］のいずれか１つ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のヘテロ環がピラジン－２（１Ｈ）－オンである化合物である、［１］から［１３］のいずれか１つ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、［１］から［１３］のいずれか１つ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のヘテロ環がキノリン－２（１Ｈ）－オンである化合物である、［１］から［１３］のいずれか１つ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、［１］から［１３］のいずれか１つ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、ＸがＣＨ$_2$である化合物である、［１］から［２２］のいずれか１つ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^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、［１］から［２３］のいずれか１つ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^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が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、［１］から［２３］のいずれか１つ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^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、［１］から［２３］のいずれか１つ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^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、［１］から［２３］のいずれか１つ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^3、R^4及びR^5が全て水素である化合物である、［１］から［２３］のいずれか１つ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^{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、［１］から［２８］のいずれか１つ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が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、［１］から［２３］のいずれか１つに記載の治療又は予防用医薬組成物。

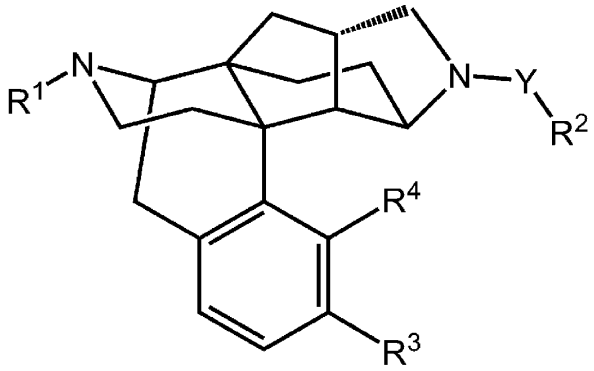
［３１］　前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^3がヒドロキシ；カルバモイル；又はC_{1-6}アルカノイルオキシで、R^4が水素である化合物である、［１］から［２３］のいずれか１つに記載の治療又は予防用医薬組成物。

［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が水素である、［１］から［２３］のいずれか１つ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及びR^4が水素である化合物である、［１］から［２３］のいずれか１つに記載の治療又は予防用医薬組成物。

［３４］　前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、次の一般式（ＩＩ）：

[0011] [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；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が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が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；並びに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が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が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；並びに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、［１］から［６］のいずれか１つに記載の治療又は予防用医薬組成物。

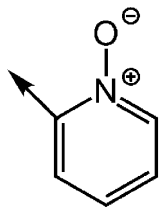
［３５］　前記一般式（ＩＩ）で表される化合物が、Ｒ^{1}がシクロアルキルアルキルであって、シクロアルキル部分の炭素原子数が３～６であり、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるシクロアルキルアルキルである化合物である、［１］から［６］及び［３４］のいずれか１つに記載の治療又は予防用医薬組成物。

［３６］　前記一般式（ＩＩ）で表される化合物が、Ｒ^{2}が、

式（ＩＩＩ）：

[0012]

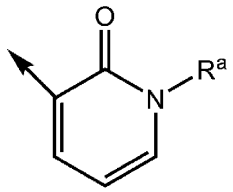
[化3]



（ＩＩＩ）

；式（ＩＶ）：

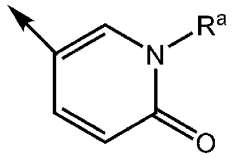
[0013] [化4]



（ＩＶ）

；式（Ｖ）：

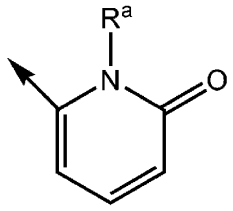
[0014] [化5]



（Ｖ）

；又は式（ＶＩ）：

[0015] [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、［１］から［６］、［３４］及び［３５］のいずれか１つに記載の治療又は予防用医薬組成物。

［３７］　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、［１］から［６］、及び［３４］から［３６］のいずれか１つに記載の治療又は予防用医薬組成物。

［３８］　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、［１］から［６］、及び［３４］から［３７］のいずれか１つ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、

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、［１］から［６］、及び［３４］のいずれか１つ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、

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、［１］から［６］、及び［３４］のいずれか１つに記載の治療又は予防用医薬組成物。

発明の効果

[0016] 本発明により、アンヘドニアの治療又は予防に有用な医薬組成物が提供される。

図面の簡単な説明

[0017] [図1]図１は、ショ糖嗜好性試験を用いた、化合物（化合物番号７）の身体的ストレスにともなうアンヘドニアに対する効果を示す図である（＊＊：ｐ＜０．０１（一元配置分散分析後のＢｏｎｆｅｒｒｏｎｉ’ｓ　ｔｅｓｔ））。

[図2]図２は、ショ糖嗜好性試験を用いた、ＫＮＴ－１２７の代理社会的敗北ストレスにともなうアンヘドニアに対する効果を示す図である（n.s.：有意差なし；＊＊：ｐ＜０．０１（一元配置分散分析後のＢｏｎｆｅｒｒｏｎｉ’ｓ　ｔｅｓｔ））。

[図3]図３は、ショ糖嗜好性試験を用いた、化合物（化合物番号７）の代理社会的敗北ストレスにともなうアンヘドニアに対する効果を示す図である（n.s.：有意差なし；　＊：ｐ＜０．０５（一元配置分散分析後のＢｏｎｆｅｒｒ

ｏｎｉ’ｓ　ｔｅｓｔ））。

[図4]図４は、雌尿臭い嗅ぎ試験を用いた、化合物（化合物番号７）の身体的ストレスにともなうアンヘドニアに対する効果を示す図である（n.s.：有意差なし；　＊：ｐ＜０．０５（一元配置分散分析後のＢｏｎｆｅｒｒｏｎｉ’ｓ　ｔｅｓｔ））。

[図5]図５は、雌尿臭い嗅ぎ試験を用いた、化合物（化合物番号７）の代理社会的敗北ストレスにともなうアンヘドニアに対する効果を示す図である（n.s.：有意差なし；＊：ｐ＜０．０５；＊＊：ｐ＜０．０１（一元配置分散分析後のＢｏｎｆｅｒｒｏｎｉ’ｓ　ｔｅｓｔ））。

発明を実施するための形態

[0018]　次に本発明を更に詳しく説明する。なお、本明細書で引用する特許公報、特許出願公開公報、及び非特許文献等は、何れもその全体が援用により、あらゆる目的において本明細書に組み込まれるものとする。

[0019] １．アンヘドニア

本明細書において、「アンヘドニア」とは、報酬、レクリエーション又は他の楽しみな経験に対する反応性の低下を示す症状である。アンヘドニアは一般に、ポジティブ感情の低下、意欲の減退、報酬に対する感受性の低下、喜びの喪失などとも表記されることもある。研究領域基準ＲＤｏＣ（非特許文献５）では、アンヘドニア（歓びの喪失）はポジティブ価システムの失調として捉えることができ、報酬獲得に対する動機づけ及びエフォートの低減、報酬獲得時の快感情の低減・持続困難、報酬獲得に関する学習の困難などを含む状態、と説明されている。アンヘドニアは、更に報酬を求めることに対する動機づけの低下・消失を意味する「動機づけのアンヘドニア」（ｍｏｔｉｖａｔｉｏｎａｌ　ａｎｈｅｄｏｎｉａ）、報酬が得られた段階での快反応の低下・消失を意味する「完了のアンヘドニア」（ｃｏｎｓｕｍｍａｔｏｒｙ　ａｎｈｅｄｏｎｉａ）、又はアンヘドニアを特性的に捉えるのではなく，動的な意思決定過程における問題と捉える「意思決定のアンヘドニア」（ｄｅｃｉｓｉｏｎａｌ　ａｎｈｅｄｏｎｉａ）のように詳細に分類され

ることもある。

本発明の一態様は、選択的ＤＯＲアゴニストを有効成分として含む、アンヘドニアの症状を治療又は予防する医薬組成物であり、より具体的には、選択的ＤＯＲアゴニストを有効成分として含む、動機づけのアンヘドニアの症状を治療又は医薬組成物であり、選択的ＤＯＲアゴニストを有効成分として含む、完了のアンヘドニアの症状を治療又は予防する医薬組成物であり、又は選択的ＤＯＲアゴニストを有効成分として含む、意思決定のアンヘドニアの症状を治療又は予防する医薬組成物である。また、本発明の一態様は、前記選択的ＤＯＲアゴニストがモルヒナン骨格を有する化合物であり、好ましくは、前記選択的ＤＯＲアゴニストが、更にＭＯＲアンタゴニスト作用及びＫＯＲアンタゴニスト作用を有する化合物である。

[0020] 本明細書において、「アンヘドニア」に係る報酬、レクリエーション又は他の楽しみな経験としては、金銭、飲食物、趣味、娯楽（テレビ番組、ラジオ番組、読書など）、旅行及び行楽等、並びに支配欲求、承認欲求、達成欲求、親和欲求及び性的欲求等から選択される少なくとも１つに関する楽しみな経験等が挙げられる。

[0021] 本発明に係るアンヘドニアの診断には質問票が使用されることがある。質問票としては、例えばＳｎａｉｔｈ－Ｈａｍｉｌｔｏｎ ｐｌｅａｓｕｒｅ ｓｃａｌｅ（ＳＨＡＰＳ）（Ｓｎａｉｔｈ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒ Ｊ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ，１９９５，１６７： ９９）、Ｃｈａｐｍａｎ ｓｃａｌｅｓ ｆｏｒ ｐｈｙｓｉｃａｌ ａｎｄ ｓｏｃｉａｌ ａｎｈｅｄｏｎｉａ（Ｃｈａｐｍａｎ ｅｔ ａｌ．， Ｊ Ａｂｎｏｒｍ Ｐｓｙｃｈｏｌ ８５： ３７４－３８２， １９７６）があり、またアンヘドニアが伴う各種疾患にそれぞれ用意された質問票（例えば、「エジンバラ産後うつ病自己評価票」の項目１，２；Ｃｏｘ ＪＬ，ｅｔ ａｌ，Ｂｒ．Ｊ．Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ．，１９８７，１５０，７８２）もある。ＳＨＡＰＳでは以下の１４項目の質問が用意されている。

１）好きなテレビ番組やラジオ番組を楽しめますか。

２）家族や友人といると楽しいですか。

３）趣味や娯楽の時間は楽しいですか。

４）好きな献立の食事をおいしく食べることができますか。

５）温かいお風呂やシャワーを浴びてさっぱりすることは気持ちがよいと思いますか。

６）花の香りや潮風、焼き立てのパンのにおいは心地よいですか。

７）人の笑顔に心が和みますか。

８）ちゃんと身づくろいできた時うれしく思いますか。

９）本や雑誌、新聞を読むのは楽しいですか。

１０）お茶やコーヒー、好きな飲み物を飲むのは楽しいですか。

１１）ちょっとしたことに喜びを感じますか（よく晴れた天気、友人からの電話など）。

１２）美しい景色を見ると目がなごみますか。

１３）他の人の役に立った時うれしいですか。

１４）人から褒められるとうれしいですか。

本発明の一態様は、選択的ＤＯＲアゴニストを有効成分として含む、アンヘドニアに関する質問票のスコアを改善する医薬組成物である。より具体的には、本発明の一態様は、選択的ＤＯＲアゴニストを有効成分として含む、例えば好きなテレビ番組やラジオ番組をより楽しいと思う状態、家族や友人といるとより楽しいと思う状態、趣味や娯楽の時間をより楽しいと思う状態、好きな献立の食事をよりおいしく食べることができる状態、温かいお風呂やシャワーを浴びてさっぱりすることはより気持ちがよいと思う状態、花の香りや潮風、焼き立てのパンのにおいをより心地よいと思う状態、人の笑顔により心が和む状態、ちゃんと身づくろいできた時によりうれしく思う状態、本や雑誌、新聞を読むのがより楽しいと思う状態、お茶やコーヒー、好きな飲み物を飲むのがより楽しいと思う状態、ちょっとしたことにより喜びを感じる状態、美しい景色を見るとより目がなごむ状態、他の人の役に立った時によりうれしいと思う状態、好きな異性と恋愛することや異性を好きにな

ること、若しくは異性に好かれることがうれしいと思う状態、又は人から褒められるとよりうれしいと思う状態とする、医薬組成物である。また、本発明の一態様は、前記選択的ＤＯＲアゴニストがモルヒナン骨格を有する化合物であり、好ましくは、前記選択的ＤＯＲアゴニストが、更にＭＯＲアンタゴニスト作用及びＫＯＲアンタゴニスト作用を有する化合物である。

[0022] 本発明に係るアンヘドニアを測定する方法として、Ｅｆｆｏｒｔ－Ｅｘｐｅｎｄｉｔｕｒｅ ｆｏｒ Ｒｅｗａｒｄｓ Ｔａｓｋ（ＥＥｆＲＴ）（Ｔｒｅａｄｗａｙ ｅｔ ａｌ．，ＰＬｏＳ Ｏｎｅ，２００９，４，ｅ６５９８２００９）の課題行動が使用されることがある。ＥＥｆＲＴでは、参加者は決められた時間内でボタン押しを繰り返すというタスクを行って、それが達成できたら報酬がもらえる。ＥＥｆＲＴ以外にもＰｒｏｇｒｅｓｓｉｖｅ Ｒａｔｉｏ Ｔａｓｋ（ＰＲＴ）（Ｗｏｌｆ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｈｉｚｏｐｈｒｅｎｉａ Ｂｕｌｌｅｔｉｎ，２０１４，４０，１３２８）の課題を用いた方法も行われる。ＰＲＴは、画面に出てくる２つの数字の大きい方を選択するタスクを、要求される回数行うタスクを行って、それが達成できたら報酬がもらえる。

本発明の一態様は、選択的ＤＯＲアゴニストを有効成分として含む、ＥＥｆＴＲ又はＰＲＴにより得られる報酬を高める医薬組成物であり、例えば、該医薬組成物を投与しない場合又は該医薬組成物の投与前と比較して、該医薬組成物の投与により１％以上、３％以上、５％以上、１０％以上、２０％以上、３０％以上、４０％以上、５０％以上、７０％以上、１００％以上、又は２００％以上報酬を高めることが好ましい。また、本発明の一態様は、前記選択的ＤＯＲアゴニストがモルヒナン骨格を有する化合物であり、好ましくは、前記選択的ＤＯＲアゴニストが、更にＭＯＲアンタゴニスト作用及びＫＯＲアンタゴニスト作用を有する化合物である。

[0023] 本発明に係るアンヘドニアは多くの疾患にともなう症状である。アンヘドニアがともなう疾患としては、ドーパミン系障害による疾患、報酬系の機能障害による疾患及び認知機能障害による疾患が挙げられる。具体的には、例

えばうつ病、パーキンソン病、強迫症、統合失調症、物質使用障害、アルコール依存、ニコチン依存、摂食障害、神経症性障害（ＰＴＳＤなど）、自閉症スペクトラム障害及びアルツハイマー型認知症が挙げられる。本発明の一態様は、選択的ＤＯＲアゴニストを有効成分として含む、うつ病、パーキンソン病、強迫症、統合失調症、物質使用障害、アルコール依存、ニコチン依存、摂食障害、神経症性障害（ＰＴＳＤなど）、自閉症スペクトラム障害又はアルツハイマー型認知症にともなうアンヘドニアを治療又は予防する医薬組成物である。また、本発明の一態様は、前記選択的ＤＯＲアゴニストがモルヒナン骨格を有する化合物であり、好ましくは、前記選択的ＤＯＲアゴニストが、更にＭＯＲアンタゴニスト作用及びＫＯＲアンタゴニスト作用を有する化合物である。

本発明の別の態様は、選択的ＤＯＲアゴニストを有効成分として含む、うつ病、パーキンソン病、強迫症、統合失調症、物質使用障害、アルコール依存、ニコチン依存、摂食障害、神経症性障害（ＰＴＳＤなど）、自閉症スペクトラム障害又はアルツハイマー型認知症の治療又は予防用医薬組成物であって、特に、うつ病、パーキンソン病、強迫症、統合失調症、物質使用障害、アルコール依存、ニコチン依存、摂食障害、神経症性障害（ＰＴＳＤなど）、自閉症スペクトラム障害又はアルツハイマー型認知症にともなうアンヘドニアを抑制するものである。本発明の更に別の態様は、選択的ＤＯＲアゴニストを有効成分として含む、うつ病の治療又は予防用医薬組成物であって、特に、うつ病にともなうアンヘドニアを抑制するものである。

[0024] 本発明に係るアンヘドニアは、例えばストレスにより引き起こされる。本明細書において「ストレス」（「ストレッサー」ともいう）とは、身体の外からの刺激を意味する。ストレスには、物理的ストレス（高温や低温、湿度、騒音や振動、暴力、又は電気ショックなど）、化学的ストレス（酸素の欠乏、薬害、又は栄養の不足など）、生物的ストレス（病原菌などの病気や睡眠不足など）、精神的ストレス（いじめ、パワハラ／モラハラなどの各種ハラスメント、死別、結婚、離婚、別居、他人とのトラブル等の人間関係や、

転居、転職、他人のトラブル、又は借金等にともなう精神的な苦痛など）がある。本明細書では、物理的ストレス、化学的ストレス、又は生物的ストレスなどのような、身体に直接影響するストレスを「身体的ストレス」と記述する。

本発明の一態様は、選択的ＤＯＲアゴニストを有効成分として含む、精神的ストレス又は身体的ストレスにより引き起こされるアンヘドニアを治療又は予防する医薬組成物である。また、本発明の一態様は、前記選択的ＤＯＲアゴニストがモルヒナン骨格を有する化合物であり、好ましくは、前記選択的ＤＯＲアゴニストが、更にＭＯＲアンタゴニスト作用及びＫＯＲアンタゴニスト作用を有する化合物である。

[0025] 本発明に係るアンヘドニアの治療又は予防用の医薬組成物は、動物を用いたモデルでも評価することができる。動物モデルとしては、例えば、ＦＵＳＴ（非特許文献９）やショ糖嗜好性試験（非特許文献１０）などが挙げられる。

本発明の一態様は、選択的ＤＯＲアゴニストを有効成分として含む、雌尿臭い嗅ぎ行動の低下を改善する、及び／又はショ糖嗜好性の低下を改善する医薬組成物である。本発明の一態様は、選択的ＤＯＲアゴニストを有効成分として含む、ショ糖嗜好性を、投与しないコントロールと比較して５％以上、１０％以上、１５％以上、２０％以上、２５％以上、３０％以上又はストレスを負荷していない正常レベルまで改善する医薬組成物である。本発明の一態様は、選択的ＤＯＲアゴニストを有効成分として含む、雌尿臭い嗅ぎ行動の低下を、投与しないコントロールと比較して５％以上、１０％以上、１５％以上、２０％以上、２５％以上、３０％以上又はストレスを負荷していない正常レベルまで改善する医薬組成物である。

[0026] 本明細書において「自殺念慮」とは、自殺についての考えや自殺への特別な関心、あるいは人生を終わらせたり、もう生きたくないが、必ずしも積極的にそうしようと努力しているとは限らないという考えを意味する。アンヘドニアは抑うつ症状の中で自殺念慮を最も強く予測する。

本発明の一態様は、選択的ＤＯＲアゴニストを有効成分として含む、自殺念慮を抑制、改善、緩和、治療又は予防する医薬組成物である。また、本発明の一態様は、選択的ＤＯＲアゴニストを有効成分として含む、自殺を抑制又は予防する医薬組成物である。

また、本発明の一態様は、前記選択的ＤＯＲアゴニストがモルヒナン骨格を有する化合物であり、好ましくは、前記選択的ＤＯＲアゴニストが、更にＭＯＲアンタゴニスト作用及びＫＯＲアンタゴニスト作用を有する化合物である。

[0027] 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。

[0028] ２．δオピオイド受容体アゴニスト（ＤＯＲアゴニスト）

本明細書において、

「δオピオイド受容体アゴニスト」とは、ＤＯＲ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ＤＯＲアゴニスト」とは、μオピオイド受容体アゴニスト（ＭＯＲアゴニスト）作用及びκオピオイド受容体アゴニスト（ＫＯＲアゴニスト）作用と比較して、ＤＯＲアゴニスト作用が相対的に強い物質を意味する。中でも、ＤＯＲアゴニスト作用を有し、ＭＯＲアゴニスト作用及びＫＯＲ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、ＤＯＲアゴニスト作用を有し、ＭＯＲアゴニスト作用及びＫＯＲアゴニスト作用を有せず、かつＫＯＲ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、ＤＯＲアゴニスト作用を有し、ＭＯＲアゴニスト作用及びＫＯＲアゴニスト作用を有せず、かつＭＯＲアンタゴニスト作用及びＫＯＲ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、「ＭＯＲアンタゴニスト」又は「ＫＯＲアンタゴニスト」とは、ＭＯＲ又はＫＯＲ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。

[0029] 本発明の「選択的ＤＯＲアゴニスト」は、特許文献７に記載の方法により、EC_{50}値が３０ｎＭ以下、１０ｎＭ以下、３ｎＭ以下、１ｎＭ以下、０．３ｎＭ以下又は０．１ｎＭ以下であり、ＳＮＣ８０のＤＯＲアゴニスト活性に対して、E_{max}が５０％以上、６０％以上、６５％以上、７０％以上、７５％以上、８０％以上、８５％以上、９０％以上、９５％以上又は９９％以上である。

[0030] 本発明の「選択的ＤＯＲアゴニスト」は、更にＫＯＲアンタゴニスト作用を有することが好ましい。特許文献８に記載の方法により、本発明の「選択的ＤＯＲアゴニスト」は、１００ｎＭのＵ－６９５９３に対し、IC_{50}値が１００ｎＭ以下、３０ｎＭ以下、２０ｎＭ以下、１５ｎＭ以下、１０ｎＭ以下又は５ｎＭ以下である。

[0031] 本発明の「選択的ＤＯＲアゴニスト」は、更にＭＯＲアンタゴニスト作用を有することが好ましい。特許文献８に記載の方法により、本発明の「選択的ＤＯＲアゴニスト」は、３０ｎＭのＤＡＭＧＯに対し、IC_{50}値が１００ｎＭ以下、３０ｎＭ以下、２０ｎＭ以下、１５ｎＭ以下、１０ｎＭ以下又は５ｎＭ以下である。

[0032] 本発明の「選択的ＤＯＲアゴニスト」は、更にＫＯＲアンタゴニスト作用、及びＭＯＲアンタゴニスト作用を有することが好ましい。特許文献８に記載の方法により、本発明の「選択的ＤＯＲアゴニスト」は、ＫＯＲへの１００ｎＭのＵ－６９５９３の作用、及びＭＯＲへの３０ｎＭのＤＡＭＧＯの作用に対してIC_{50}値が１００ｎＭ以下、３０ｎＭ以下、２０ｎＭ以下、１５ｎＭ以下、１０ｎＭ以下又は５ｎＭ以下である。

[0033] 本明細書において「モルヒナン骨格」とは、モルヒナンに係る縮合環の構造を意味する。本発明のモルヒナン骨格を有する選択的ＤＯＲアゴニストに係る化合物はモルヒナン骨格を有しており、更に置換基が付加されてもよく、他の環が縮合していてもよい。

[0034] 本発明の医薬組成物の一態様は、上記一般式（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、選択的ＤＯＲアゴニストを有効成分として含む。

[0035] 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、ネオペンチル又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、又は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、又は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が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、５又は６員環のヘテロアリールが好ましく、例えば、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としては、５又は６員環のヘテロアリールを有するヘテロアリールアルキルが好ましく、例えば、（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。

[0036] 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が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、又はエチルアミノ等が挙げ

られる。

アシル部分の炭素原子数が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が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が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。

[0037] 上記一般式（Ｉ）中の、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、又はモルホリン等が挙げられる。

[0038] 上記一般式（Ｉ）中の、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、又は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、又は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、又は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、又は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、又は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、又はキノリン－１－オキシド、

（Ｈ）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、又はピリミジン－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、又はピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン等が挙げられる。

[0039] 本発明の一態様は、

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、若しくは

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

又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含む、アンヘドニアの治療又は予防用医薬組成物である。

[0040] 上記一般式（Ｉ）で表される化合物には、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が存在する場合がある。

上記一般式（Ｉ）で表される化合物の互変異性体としては、上記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、又は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が挙げられ、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、又は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は、重水素などの安定同位体で置換されていても良い。

[0041] 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。

[0042] 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、ＤＯＲ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ＤＯＲアゴニスト作用を発揮する医薬組成物の有効成分として利用可能である。

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の有効成分として利用可能である。

[0043] ３．医薬組成物

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、又は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ＤＯＲ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、若しくはブドウ糖）、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、若しくは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、若しくはタルク）、崩壊剤（例えば、デンプン、若しくは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、若しくは生理食塩水）、又は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、若しくは安定化剤）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、又は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、若しくはブドウ糖）、崩壊剤（例えば、デンプン、若しくは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、若しくはポリビニルピロリドン（ＰＶＰ））、又は滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、若しくはタルク）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、若しくはポリソルベート）、保存剤（例えば、メチルパラベン、若しくはプロピルパラベン）、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、若しくはブドウ糖）、又はｐＨ調整剤（例えば、リン酸ナトリウム、若しくはリン酸カリウム）等と混合して製剤化されてもよい。

[0044] 本発明が提供する医薬組成物は、アンヘドニア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、アンヘドニア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、アンヘドニア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。

[0045] 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０．０１～２０００ｍｇ／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。

[0046] 本発明は、また、以下の側面を有する。

＜１ａ＞アンヘドニア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δオピオイド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δオピオイド受容体アゴニストが、更にκオピオイド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δオピオイド受容体アゴニストが、更にμオピオイド受容体アンタゴニスト作用及びκオピオイド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＞前記アンヘドニアが、うつ病、パーキンソン病、強迫症、統合失調症、物質使用障害、アルコール依存、ニコチン依存、摂食障害、神経症性障害、自閉症スペクトラム障害、又はアルツハイマー型認知症にともなうアンヘドニアである、＜１ａ＞～＜３ａ＞のいずれか１項に記載の方法；

＜５ａ＞前記アンヘドニアが、精神的ストレス又は身体的ストレスにより引き起こされるアンヘドニアである、＜１ａ＞～＜４ａ＞のいずれか１項に記載の方法；

＜６ａ＞自殺念慮を抑制する、＜１ａ＞～＜５ａ＞のいずれか１項に記載の方法；

＜７ａ＞前記アンヘドニアが金銭、飲食物、趣味、娯楽、旅行及び行楽、並びに支配欲求、承認欲求、達成欲求、親和欲求及び性的欲求から選択される少なくとも１つに関する楽しみな経験に対する反応性の低下である、＜１ａ＞～＜６ａ＞のいずれか１項に記載の方法；

[0047] ＜１ｂ＞アンヘドニアの治療又は予防に使用するための、選択的δオピオイド受容体アゴニスト、又は選択的δオピオイド受容体アゴニストを有効成分として含む医薬組成物；

＜２ｂ＞前記選択的δオピオイド受容体アゴニストが、更にκオピオイド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δオピオイド受容体アゴニスト、又は選択的δオピオイド受容体アゴニストを有効成分として含む医薬組成物；

＜３ｂ＞前記選択的δオピオイド受容体アゴニストが、更にμオピオイド受容体アンタゴニスト作用及びκオピオイド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δオピオイド受容体アゴニスト、又は選択的δオピオイド受容体アゴニストを有効成分として含む医薬組成物；

＜４ｂ＞前記アンヘドニアが、うつ病、パーキンソン病、強迫症、統合失調症、物質使用障害、アルコール依存、ニコチン依存、摂食障害、神経症性障害、自閉症スペクトラム障害、又はアルツハイマー型認知症にともなうアンヘドニアである、＜１ｂ＞～＜３ｂ＞のいずれか１項に記載の使用のための、選択的δオピオイド受容体アゴニスト、又は選択的δオピオイド受容体アゴニストを有効成分として含む医薬組成物；

＜５ｂ＞前記アンヘドニアが、精神的ストレス又は身体的ストレスにより引き起こされるアンヘドニアである、＜１ｂ＞～＜４ｂ＞のいずれか１項に記載の使用のための、選択的δオピオイド受容体アゴニスト、又は選択的δオピオイド受容体アゴニストを有効成分として含む医薬組成物；

＜６ｂ＞自殺念慮を抑制する、＜１ｂ＞～＜５ｂ＞のいずれか１項に記載の使用のための、選択的δオピオイド受容体アゴニスト、又は選択的δオピオイド受容体アゴニストを有効成分として含む医薬組成物；

＜７ｂ＞前記アンヘドニアが金銭、飲食物、趣味、娯楽、旅行及び行楽、並びに支配欲求、承認欲求、達成欲求、親和欲求及び性的欲求から選択される少なくとも１つに関する楽しみな経験に対する反応性の低下である、＜１ｂ

＞～＜６ｂ＞のいずれか１項に記載の使用のための、選択的δオピオイド受容体アゴニスト、又は選択的δオピオイド受容体アゴニストを有効成分として含む医薬組成物；

[0048] ＜１ｂ’＞うつ病、パーキンソン病、強迫症、統合失調症、物質使用障害、アルコール依存、ニコチン依存、摂食障害、神経症性障害（ＰＴＳＤなど）、自閉症スペクトラム障害又はアルツハイマー型認知症の治療又は予防に使用するためであって、特に、うつ病、パーキンソン病、強迫症、統合失調症、物質使用障害、アルコール依存、ニコチン依存、摂食障害、神経症性障害（ＰＴＳＤなど）、自閉症スペクトラム障害又はアルツハイマー型認知症にともなうアンヘドニアを抑制する、選択的δオピオイド受容体アゴニスト、又は選択的δオピオイド受容体アゴニストを有効成分として含む医薬組成物；

＜２ｂ’＞前記選択的δオピオイド受容体アゴニストが、更にκオピオイド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δオピオイド受容体アゴニスト、又は選択的δオピオイド受容体アゴニストを有効成分として含む医薬組成物；

＜３ｂ’＞前記選択的δオピオイド受容体アゴニストが、更にμオピオイド受容体アンタゴニスト作用及びκオピオイド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δオピオイド受容体アゴニスト、又は選択的δオピオイド受容体アゴニストを有効成分として含む医薬組成物；

＜４ｂ’＞前記アンヘドニアが、精神的ストレス又は身体的ストレスにより引き起こされるアンヘドニアである、＜１ｂ’＞～＜３ｂ’＞のいずれか１項に記載の使用のための、選択的δオピオイド受容体アゴニスト、又は選択的δオピオイド受容体アゴニストを有効成分として含む医薬組成物；

＜５ｂ’＞自殺念慮を抑制する、＜１ｂ’＞～＜４ｂ’＞のいずれか１項に記載の使用のための、選択的δオピオイド受容体アゴニスト、又は選択的δオピオイド受容体アゴニストを有効成分として含む医薬組成物；

＜６ｂ’＞前記アンヘドニアが金銭、飲食物、趣味、娯楽、旅行及び行楽、並びに支配欲求、承認欲求、達成欲求、親和欲求及び性的欲求から選択される少なくとも１つに関する楽しみな経験に対する反応性の低下である、＜１ｂ’＞～＜５ｂ’＞のいずれか１項に記載の使用のための、選択的δオピオイド受容体アゴニスト、又は選択的δオピオイド受容体アゴニストを有効成分として含む医薬組成物；

[0049] ＜１ｃ＞アンヘドニアの治療又は予防用医薬組成物を製造するための選択的δオピオイド受容体アゴニストの使用；

＜２ｃ＞前記選択的δオピオイド受容体アゴニストが、更にκオピオイド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δオピオイド受容体アゴニストが、更にμオピオイド受容体アンタゴニスト作用及びκオピオイド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＞前記アンヘドニアが、うつ病、パーキンソン病、強迫症、統合失調症、物質使用障害、アルコール依存、ニコチン依存、摂食障害、神経症性障害、自閉症スペクトラム障害、又はアルツハイマー型認知症にともなうアンヘドニアである、＜１ｃ＞～＜３ｃ＞のいずれか１項に記載の使用；

＜５ｃ＞前記アンヘドニアが、精神的ストレス又は身体的ストレスにより引き起こされるアンヘドニアである、＜１ｃ＞～＜４ｃ＞のいずれか１項に記載の使用；

＜６ｃ＞前記アンヘドニアの治療又は予防用医薬組成物が自殺念慮を抑制する、＜１ｃ＞～＜５ｃ＞のいずれか１項に記載の使用；

＜７ｃ＞前記アンヘドニアが金銭、飲食物、趣味、娯楽、旅行及び行楽、並びに支配欲求、承認欲求、達成欲求、親和欲求及び性的欲求から選択される少なくとも１つに関する楽しみな経験に対する反応性の低下である、＜１ｃ＞～＜６ｃ＞のいずれか１項に記載の使用；

[0050] ＜８ｄ＞前記選択的δオピオイド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＞～＜７ａ＞

、＜１ｂ＞～＜７ｂ＞、＜１ｂ’＞～＜６ｂ’＞、及び＜１ｃ＞～＜７ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜９ｄ＞

＜８ｄ＞に記載の一般式（Ｉ）で表される化合物が、前記一般式（Ｉ）で表される化合物において、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、

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が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が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が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；及び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；並びに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が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が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；及び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＞～＜７ａ＞、＜１ｂ＞～＜７ｂ＞、＜１ｂ’＞～＜６ｂ’＞、及び＜１ｃ＞～＜７ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜１０ｄ＞

＜８ｄ＞又は＜９ｄ＞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＞～＜７ａ＞、＜１ｂ＞～＜７ｂ＞、＜１ｂ’＞～＜６ｂ’＞、及び＜１ｃ＞～＜７ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜１１ｄ＞

＜８ｄ＞～＜１０ｄ＞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＞～＜７ａ＞、＜１ｂ＞～＜７ｂ＞、＜１ｂ’＞～＜６ｂ’＞、及び＜１ｃ＞～＜７ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜１２ｄ＞

＜８ｄ＞又は＜９ｄ＞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＞～＜７ａ＞、＜１ｂ＞～＜７ｂ＞、＜１ｂ’＞～＜６ｂ’＞、及び＜１ｃ＞～＜７ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜１３ｄ＞

＜８ｄ＞又は＜９ｄ＞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＞～＜７ａ＞、＜１ｂ＞～＜７ｂ＞、＜１ｂ’＞～＜６ｂ’＞、及び＜１ｃ＞～＜７ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

[0051] ＜１４ｄ＞

＜８ｄ＞～＜１３ｄ＞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＞～＜７ａ＞、＜１ｂ＞～＜７ｂ＞、＜１ｂ’＞～＜６ｂ’＞、及び＜１ｃ＞～＜７ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜１５ｄ＞

＜８ｄ＞～＜１４ｄ＞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＞～＜７ａ＞、＜１ｂ＞～＜７ｂ＞、＜１ｂ’＞～＜６ｂ’＞、及び＜１ｃ＞～＜７ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜１６ｄ＞

＜８ｄ＞～＜１４ｄ＞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＞～＜７ａ＞、＜１ｂ＞～＜７ｂ＞、＜１ｂ’＞～＜６ｂ’＞、及び＜１ｃ＞～＜７ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜１７ｄ＞

＜８ｄ＞～＜１４ｄ＞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＞～＜７ａ＞、＜１ｂ＞～＜７ｂ＞、＜１ｂ’＞～＜６ｂ’＞、及び＜１ｃ＞～＜７ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜１８ｄ＞

＜８ｄ＞～＜１４ｄ＞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＞～＜７ａ＞、＜１ｂ＞～＜７ｂ＞、＜１ｂ’＞～＜６ｂ’＞、及び＜１ｃ＞～＜７ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜１９ｄ＞

＜８ｄ＞～＜１４ｄ＞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＞～＜７ａ＞、＜１ｂ＞～＜７ｂ＞、＜１ｂ’＞～＜６ｂ’＞、及び＜１ｃ＞～＜７ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜２０ｄ＞

＜８ｄ＞～＜１４ｄ＞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＞～＜７ａ＞、＜１ｂ＞～＜７ｂ＞、＜１ｂ’＞～＜６ｂ’＞、及び＜１ｃ＞～＜７ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜２１ｄ＞

＜８ｄ＞～＜１４ｄ＞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＞～＜７ａ＞、＜１ｂ＞～＜７ｂ＞、＜１ｂ’＞～＜６ｂ’＞、及び＜１ｃ＞～＜７ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜２２ｄ＞

＜８ｄ＞～＜１４ｄ＞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＞～＜７ａ＞、＜１ｂ＞～＜７ｂ＞、＜１ｂ’＞～＜６ｂ’＞、及び＜１ｃ＞～＜７ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

[0052] ＜２３ｄ＞

＜８ｄ＞及び＜１０ｄ＞～＜２２ｄ＞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＞～＜７ａ＞、＜１ｂ＞～＜７ｂ＞、＜１ｂ’＞～＜６ｂ’＞、及び＜１ｃ＞～＜７ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜２４ｄ＞

＜８ｄ＞～＜２３ｄ＞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＞～＜７ａ＞、＜１ｂ＞～＜７ｂ＞、＜１ｂ’＞～＜６ｂ’＞、及び＜１ｃ＞～＜７ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜２５ｄ＞

＜８ｄ＞及び＜１０ｄ＞～＜２３ｄ＞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が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＞～＜７ａ＞、＜１ｂ＞～＜７ｂ＞、＜１ｂ’＞～＜６ｂ’＞、及び＜１ｃ＞～＜７ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜２６ｄ＞

＜８ｄ＞及び＜１０ｄ＞～＜２３ｄ＞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＞～＜７ａ＞、＜１ｂ＞～＜７ｂ＞、＜１ｂ’＞～＜６ｂ’＞、及び＜１ｃ＞～＜７ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜２７ｄ＞

＜８ｄ＞及び＜１０ｄ＞～＜２３ｄ＞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＞～＜７ａ＞、＜１ｂ＞～＜７ｂ＞、＜１ｂ’＞～＜６ｂ’＞、及び＜１ｃ＞～＜７ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組

成物；

＜２８ｄ＞

＜８ｄ＞及び＜１０ｄ＞～＜２３ｄ＞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＞～＜７ａ＞、＜１ｂ＞～＜７ｂ＞、＜１ｂ’＞～＜６ｂ’＞、及び＜１ｃ＞～＜７ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

[0053] ＜２９ｄ＞

＜８ｄ＞及び＜１０ｄ＞～＜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^{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＞～＜７ａ＞、＜１ｂ＞～＜７ｂ＞、＜１ｂ’＞～＜６ｂ’＞、及び＜１ｃ＞～＜７ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜３０ｄ＞

＜９ｄ＞～＜２３ｄ＞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が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＞～＜７ａ＞、＜１ｂ＞～＜７ｂ＞、＜１ｂ’＞～＜６ｂ’＞、及び＜１ｃ＞～＜７ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜３１ｄ＞

＜９ｄ＞～＜２３ｄ＞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＞～＜７ａ＞、＜１ｂ＞～＜７ｂ＞、＜１ｂ’＞～＜６ｂ’＞、及び＜１ｃ＞～＜７ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜３２ｄ＞

＜９ｄ＞～＜２３ｄ＞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＞～＜７ａ＞、＜１

ｂ＞～＜７ｂ＞、＜１ｂ’＞～＜６ｂ’＞、及び＜１ｃ＞～＜７ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

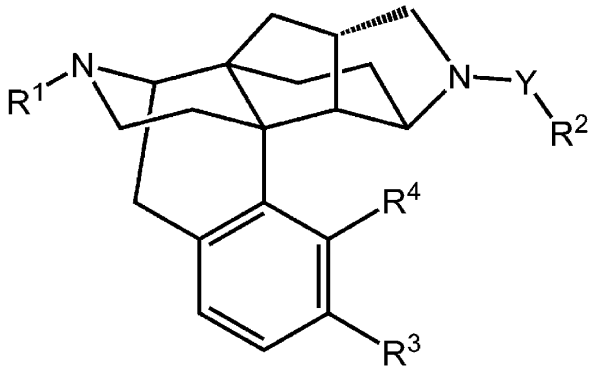
＜３３ｄ＞

＜９ｄ＞～＜２３ｄ＞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＞～＜７ａ＞、＜１ｂ＞～＜７ｂ＞、＜１ｂ’＞～＜６ｂ’＞、及び＜１ｃ＞～＜７ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜３４ｄ＞

＜８ｄ＞に記載の一般式（Ｉ）で表される化合物が、次の一般式（ＩＩ）：

[0054] [化7]



（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；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が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が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；並びに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が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が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；並びに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＞～＜７ａ＞、＜１ｂ＞～＜７

ｂ＞、＜１ｂ’＞～＜６ｂ’＞、及び＜１ｃ＞～＜７ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

[0055] ＜３５ｄ＞

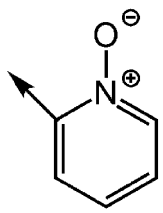
＜３４ｄ＞に記載の一般式（ＩＩ）で表される化合物が、R^1がシクロアルキルアルキルであって、シクロアルキル部分の炭素原子数が３～６であり、アルキレン部分の炭素原子数が１～５であるシクロアルキルアルキルである化合物である、＜１ａ＞～＜７ａ＞、＜１ｂ＞～＜７ｂ＞、＜１ｂ’＞～＜６ｂ’＞、及び＜１ｃ＞～＜７ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜３６ｄ＞

＜３４ｄ＞又は＜３５ｄ＞に記載の一般式（ＩＩ）で表される化合物が、R^2が、

式（ＩＩＩ）：

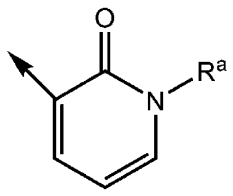
[0056] [化8]



（ＩＩＩ）

；式（ＩＶ）：

[0057] [化9]

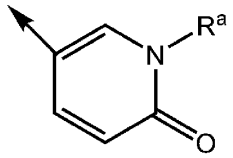


（ＩＶ）

；式（Ｖ）：

[0058]

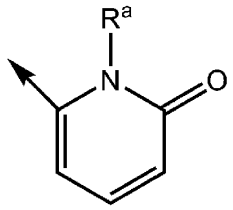
[化10]



（Ｖ）

；又は式（ＶＩ）：

[0059] [化11]



（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＞～＜７ａ＞、＜１ｂ＞～＜７ｂ＞、＜１ｂ’＞～＜６ｂ’＞、及び＜１ｃ＞～＜７ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜３７ｄ＞

＜３４ｄ＞～＜３６ｄ＞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＞～＜７ａ＞、＜１ｂ＞～＜７ｂ＞、＜１ｂ’＞～＜６ｂ’＞、及び＜１ｃ＞～＜７ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

＜３８ｄ＞

＜３４ｄ＞～＜３７ｄ＞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＞～＜７ａ＞、＜１ｂ＞～＜７ｂ＞、＜１ｂ’＞～＜６ｂ’＞、及び＜１ｃ＞～＜７ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；

[0060] ＜３９ｄ＞

＜８ｄ＞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＞～＜７ａ＞、＜１ｂ＞～＜７ｂ＞、＜１ｂ’＞～＜６ｂ’＞、及び＜１ｃ＞～＜７ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物；又は

[0061] ＜４０ｄ＞

＜８ｄ＞及び＜３４ｄ＞～＜３８ｄ＞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＞～＜７ａ＞、＜１ｂ＞～＜７ｂ＞、＜１ｂ’＞～＜６ｂ’＞、及び＜１ｃ＞～＜７ｃ＞のいずれか１項の方法、使用又は医薬組成物。

[0062] 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

[0063] 実施例１：化合物の合成

特許文献７に記載の方法に従って、以下の化合物番号１～３９の化合物、及び非特許文献４に記載の方法に従ってＫＮＴ－１２７を合成した。

[0064] 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（化合物番号１、特許文献７の実施例１）；

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（化合物番号２、特許文献７の実施例２）；

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（化合物番号３、特許文献７の実施例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－１－オキシド（化合物番号４、特許文献７の実施例４）；

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（化合物番号５、特許文献７の実施例５）；

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（化合物番号６、特許文献７の実施例６）；

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（化合物番号７、特許文献７の実施例７）；

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（化合物番号８、特許文献７の実施例８）；

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（化合物番号９、特許文献７の実施例９）；

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（化合物番号１０、特許文献７の実施例１０）；

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（化合物番号１１、特許文献７の実施例１１）；

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（化合物番号１２、特許文献７の実施例

１２）；

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（化合物番号１３、特許文献７の実施例１３）；

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（化合物番号１４、特許文献７の実施例１４）；

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（化合物番号１５、特許文献７の実施例１５）；

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（化合物番号１６、特許文献７の実施例１６）；

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（化合物番号１７、特許文献７の実施例１７）；

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（化合物番号１８、特許文献７の実施例１８）；

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（化合物番号１９、特許文献７の実施例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）－１－メチルピリジン－４（１Ｈ）－オン（化合物番号２０、特許文献７の実施例２０）；

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（化合物番号２１、特許文献７の実施例２１）；

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（化合物番号２２、特許文献７の実施例２２）；

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（化合物番号２３、特許文献７の実施例２３）；

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（化合物番号２４、特許文献７の実施例２４）；

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（化合物番号２５、特許文献７の実施例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）－１－エチルピリジン－２（１Ｈ）－オン（化合物番号２６、特許文献７の実施例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）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（化合物番号２７、特許文献７の実施例２７）；

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（化合物番号２８、特許文献７の実施例２８）；

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（化合物番号２９、特許文献７の実施例２９）；

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（化合物番号３０、特許文献７の実施例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）－１－メチルピリジン－２（１Ｈ）－オン　塩酸塩（化合物番号３１、特許文献７の実施例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）－６－メチルピリジン－２（１Ｈ）－オン　塩酸塩（化合物番号３２、特許文献７の実施例３２）；

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（化合物番号３３、特許文献７の実施例３３）；

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（化合物番号３４、特許文献７の実施例３４）；

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（化合物番号３５、特許文献７の実施例３５）；

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（化合物番号３６、特許文献７の実施例３６）；

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（化合物番号３７、特許文献７の実施例３７）；

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（化合物番号３８、特許文献７の実施例３８）；

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（化合物番号３９、特許文献７の実施例３９）

[0065] 実施例２：化合物のオピオイド受容体に対するアゴニスト活性

実施例１で合成した化合物のオピオイド受容体に対するアゴニスト活性は表１のとおりであった（特許文献７）。ＫＮＴ－１２７もＤＯＲに対して同様なアゴニスト活性を有していた。表１に示す化合物は、ＤＯＲ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。

[0066]

[表1]

化合物番号	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	NC	8.3*	>1	12
3	<3	98	>1	20	<1	15
4	<3	86	NC	5.5*	>10	27
5	<3	81	>1	9.7	<1	20
6	<3	97	>10	7.7	NC	3.2*
7	<3	99	>1	10	NC	-0.9*
8	<3	70	>1	8.6	<1	21
9	<3	74	<1	15	<1	14
10	<3	74	NC	6.0*	NC	-0.7*
11	<3	76	>1	11	NC	-2.5*
14	<3	95	>1	8.1	NC	5.7*
16	<3	92	>1	19	<1	29
19	<3	91	>1	19	NC	0.6*
28	<3	92	>1	16	<1	13
31	<3	97	>10	7.7	NC	3.2*
32	<3	70	>1	8.6	<1	21
KNT-127	<3	95				

[0067] 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。

[0068] 実施例３：化合物のオピオイド受容体に対するアンタゴニスト活性

実施例１で合成した化合物のオピオイド受容体に対するアンタゴニスト活性は表２のとおりであった（特許文献８）。表２に示す化合物は、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。

[0069] [表2]

化合物番号	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

[0070] 実施例４：社会的敗北ストレス（Ｓｏｃｉａｌ　Ｄｅｆｅａｔ　Ｓｔｒｅｓｓ；　ＳＤＳ）モデルマウスの作製

δオピオイド受容体アゴニストを有する本発明の化合物が、うつ病におけるアンヘドニア改善作用を有するかを調べるために、うつ病を罹患した２種類のＳＤＳモデルマウスを作製した。

１）身体的ストレス　（Ｐｈｙｓｉｃａｌ　ｓｔｒｅｓｓ：ＰＳ）マウス

Ｇｏｌｄｅｎらの報告（Ｎａｔ　Ｐｒｏｔｏｃ（２０１１）６：１１８３）に準じて、身体的ストレスを負荷したＳＤＳモデルマウスを作製した。雄性Ｃ５７ＢＬ／６Ｊマウス（三協ラボサービス）を購入し、５日間以上馴化のために飼育した（４～６匹／ケージ、１２時間の明暗周期（明期８～２０時）、室温２３±２℃）。アグレッサーとして使用する、攻撃性の高い雄性ＩＣＲマウス（三協ラボサービス）を購入し、個別ケージ（「ホームケージ」という）にて単離飼育した。なお、ホームケージは縦２２５ｍｍ×横３３８ｍｍ×高さ１４０ｍｍのサイズのもの（日本クレア社製）を使用した。Ｃ５７ＢＬ／６Ｊマウスをランダムに２群に分け、１群では以下のように、個体ごとに身体的ストレスを負荷し（「ＰＳマウス」という）、別の群では身体的ストレスを負荷しなかった（「ナイーブマウス」という）。１匹のＣ５

７ＢＬ／６Ｊマウス（６週齢）を、アグレッサーであるＩＣＲマウス（リタイア週齢）と、ホームケージにて１日１０分間、１０日間連続で攻撃を受けさせることにより身体的ストレスを負荷した。ＰＳマウスは、最終ストレス負荷翌日より５日間単離飼育してアンヘドニアの試験に供した。なお、アグレッサーによる攻撃はコルチコステロンの体内での日内変動による影響を最小限とするため１６時～２０時に行った。

[0071] ２）代理社会的敗北ストレス（ｃｈｒｏｎｉｃ　ｖｉｃａｒｉｏｕｓ　ｓｏｃｉａｌ　ｄｅｆｅａｔ　ｓｔｒｅｓｓ：ｃＶＳＤＳ）マウス

Ｓｉａｌらの方法（Ｊ　Ｎｅｕｒｏｓｃｉ　Ｍｅｔｈｏｄｓ（２０１６）２５８：９４）に準じて身体的ストレス負荷を伴わないｃＶＳＤＳモデルマウスを作製した。雄性Ｃ５７ＢＬ／６Ｊマウス（三協ラボサービス）を購入し、５日間以上馴化のために飼育した（４～６匹／ケージ、１２時間の明暗周期（明期８～２０時）、室温２３±２℃）。アグレッサーとして使用する、攻撃性の高い雄性ＩＣＲマウス（リタイア週齢）はホームケージにて個別飼育した後、１日あたり３分間、３日間のスクリーニングにより攻撃性の高いマウスを選別した。スクリーニングはＩＣＲマウスのホームケージに雄性Ｃ５７ＢＬ／６Ｊマウスを暴露した際の攻撃回数を計測した。Ｃ５７ＢＬ／６Ｊマウスをランダムに２群に分け、１群では以下のように、個体ごとにｃＶＳＤＳを負荷し（「ｃＶＳＤＳマウス」という）、別の群ではｃＶＳＤＳを負荷しなかった（「ナイーブマウス」という）。１匹のＣ５７ＢＬ／６ＪマウスをＩＣＲマウスとは穴の開いた透明なアクリル板で隔てた状態で、ホームケージの片側に移した。その後、別の１匹のＣ５７ＢＬ／６ＪマウスをホームケージにＩＣＲマウスによる攻撃を受けさせた。これを１日１０分間、１０日間連続で実施することにより、最初にホームケージに移したＣ５７ＢＬ／６ＪマウスにｃＶＳＤＳを負荷した。攻撃するＩＣＲマウス及び攻撃を受けるＣ５７ＢＬ／６Ｊマウスは毎日違う個体を使用した。ｃＶＳＤＳマウスは、初回のストレス負荷後より３８日間単離飼育してアンヘドニアの試験に供した。なお、ｃＶＳＤＳマウスに対する

ストレスの負荷はコルチコステロンの体内での日内変動による影響を最小限とするため１６時～２０時に行った。

[0072] 実施例５：アンヘドニアの評価：ショ糖嗜好性試験（ＳＰＴ）

ＳＰＴは、通常の飲料水と１％ショ糖溶液とを用意して自由に摂取させ、ショ糖溶液の消費量の割合を測定することにより実施した。うつ状態では報酬反応であるショ糖溶液の消費が低減する。

１）ＰＳマウスに対する効果

化合物番号７の本願化合物を溶媒（１％メチルセルロース）に溶解し、前記実施例４で作製したＰＳマウスに最終ストレス負荷翌日から１日２回（８時から９時まで及び１９時から２０時まで（但し、最終日のみ１６時））、５日間経口投与した（５ｍｇ／ｋｇ／回、ｎ＝６）。対照群として、ＰＳマウス、又は身体的ストレスを負荷していないナイーブマウス（Ｃ５７ＢＬ／６Ｊマウス）に溶媒のみを同様に投与した（各ｎ＝６）。薬物投与開始２日目より、通常飲料水に加えて、１％ショ糖溶液も自由に摂取させ馴化させた。薬物投与開始４日目（ＳＰＴ２２時間前）より絶水飼育し、薬物投与開始５日目には薬物投与の２時間後に、通常の飲料水と１％ショ糖溶液とを用意して自由に摂取させ、その後２時間の試験時間における、全消費量（１％ショ糖溶液の消費量＋飲料水の消費量）に対する１％ショ糖溶液の消費量の割合から、ショ糖嗜好性（％）を算出した。

図１に示すように、身体的ストレスを負荷していないナイーブマウスと比較して、ＰＳマウスはショ糖嗜好性が有意に低下してアンヘドニアを発症していることが分かった（ｐ＜０．０１；一元配置分散分析後のＢｏｎｆｅｒｒｏｎｉ’ｓ　ｔｅｓｔ）。一方、ＰＳマウスに本願化合物を投与することによりショ糖嗜好性の低下を有意に改善した（ｐ＜０．０１；一元配置分散分析後のＢｏｎｆｅｒｒｏｎｉ’ｓ　ｔｅｓｔ）。ＰＳマウスではショ糖嗜好性が４０％に低下しており、アンヘドニアの症状が強いものであったが、本願化合物の５日間の投与によりアンヘドニアに対する改善効果が認められた。本願化合物のアンヘドニアに対する効果はδオピオイド受容体に対する

アゴニスト活性に加え、κオピオイド受容体やμオピオイド受容体に対するアンタゴニスト活性が機能している可能性が考えられる。

[0073] ２）ｃＶＳＤＳマウスに対する効果（ＫＮＴ－１２７）

実施例１で合成したＫＮＴ－１２７を生理的食塩水に溶解した。ｍＴＯＲ阻害剤であるｒａｐａｍｙｃｉｎ（ＬＣ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ社製）を５％ジメチルスルホキシド／９５％生理食塩水に０．０４ｍＭで溶解した。ＰＩ３Ｋ阻害剤であるＬＹ２９４００２（富士フィルム和光純薬株式会社製）を１０％ジメチルスルホキシド／９０％生理食塩水に４ｍＭで溶解した。前記実施例４で作製したｃＶＳＤＳマウスに最終ストレス負荷後２６日目より、通常飲料水に加えて、１％ショ糖溶液も自由に摂取させ馴化させた。最終ストレス負荷後２８日目（ＳＰＴ２２時間前）より絶水飼育した。最終ストレス負荷後２９日目の試験開始６０分前にｒａｐａｍｙｃｉｎ若しくはＬＹ２９４００２又はその溶媒を脳室内投与した（５μＬ）。また、試験開始３０分前にＫＮＴ－１２７（１０ｍｇ／ｋｇ）又はその溶媒を皮下投与した。その後、通常の飲料水と１％ショ糖溶液とを用意して自由に摂取させ、その後２時間の試験時間における、全消費量（１％ショ糖溶液の消費量＋飲料水の消費量）に対する１％ショ糖溶液の消費量の割合から、ショ糖嗜好性（％）を算出した。ナイーブ／薬剤の溶媒／阻害剤の溶媒群は８匹、ｃＶＳＤＳ／薬剤の溶媒／阻害剤の溶媒群は８匹、ｃＶＳＤＳ／ＫＮＴ－１２７／阻害剤の溶媒群は８匹、ｃＶＳＤＳ／ＫＮＴ－１２７／ｒａｐａｍｙｃｉｎ群は７匹、ｃＶＳＤＳ／ＫＮＴ－１２７／ＬＹ２９４００２群は７匹を使用した。

図２に示すように、ｃＶＳＤＳを負荷していないナイーブマウスと比較して、ｃＶＳＤＳマウスはショ糖嗜好性が有意に低下してアンヘドニアを発症していることが分かった（ｐ＜０．０１；一元配置分散分析後のＢｏｎｆｅｒｒｏｎｉ’ｓ　ｔｅｓｔ）。一方、ｃＶＳＤＳマウスにＫＮＴ－１２７を投与することによりショ糖嗜好性がナイーブマウスのショ糖嗜好性まで回復し、ＫＮＴ－１２７のアンヘドニアに対する改善効果が明らかとなった。Ｋ

ＮＴ－１２７のアンヘドニアに対する効果は、ｒａｐａｍｙｃｉｎやＬＹ－２９４００２により阻害されたことから、ｍＴＯＲやＰＩ３Ｋがシグナル伝達に関与していることが示唆された。

[0074] ３）ｃＶＳＤＳマウスに対する効果（本願化合物）

化合物番号７の本願化合物を溶媒（１％メチルセルロース）に溶解し、前記実施例４で作製したｃＶＳＤＳマウスに、最終ストレス負荷後２８日目から１日２回（８時から９時まで及び１６時から１７時まで（但し、最終日のみ１６時））、５日間経口投与した（５ｍｇ／ｋｇ／回、ｎ＝７）。対照群として、ｃＶＳＤＳマウス、又はｃＶＳＤＳを負荷していないナイーブマウス（Ｃ５７ＢＬ／６Ｊマウス）に溶媒のみを同様に投与した（各ｎ＝６）。薬物投与開始２日目より、通常飲料水に加えて、１％ショ糖溶液も自由に摂取させ馴化させた。薬物投与開始４日目（ＳＰＴ２２時間前）より絶水飼育し、薬物投与開始５日目には薬物投与の２時間後に、通常の飲料水と１％ショ糖溶液とを用意して自由に摂取させ、その後２時間の試験時間における、全消費量（１％ショ糖溶液の消費量＋飲料水の消費量）に対する１％ショ糖溶液の消費量の割合から、ショ糖嗜好性（％）を算出した。

図３に示すように、ｃＶＳＤＳを負荷していないナイーブマウスと比較して、ｃＶＳＤＳマウスはショ糖嗜好性が有意に低下してアンヘドニアが発症していることが分かった（ｐ＜０．０５；一元配置分散分析後のＢｏｎｆｅｒｒｏｎｉ’ｓ　ｔｅｓｔ）。一方、ｃＶＳＤＳマウスに本願化合物を投与することによりショ糖嗜好性の低下は改善される傾向であり（ｐ＝０．０７５；一元配置分散分析後のＢｏｎｆｅｒｒｏｎｉ’ｓ　ｔｅｓｔ）、ストレスを負荷しないナイーブマウスと同様なレベルのショ糖嗜好性を示した。

[0075] 実施例６：アンヘドニアの評価：雌尿臭い嗅ぎ試験（ＦＵＳＴ）

次に、性的欲求に関するアンヘドニアへの本願化合物の効果についてＦＵＳＴにより調べた。うつ状態では生得的な欲求としての性的指向に基づいた意欲／報酬探索行動である、雄マウスによる発情期の雌マウスの尿に対する嗅覚行動時間が低減する。

１）ＰＳマウスに対する効果

化合物番号７の本願化合物を溶媒（１％メチルセルロース）に溶解し、前記実施例４で作製したＰＳマウスに最終ストレス負荷翌々日から１日２回（８時から９時まで及び１６時から１７時まで（但し、最終日のみ１回投与））、５日間経口投与した（５ｍｇ／ｋｇ／回、ｎ＝１２）。対照群として、ＰＳマウス、又は身体的ストレスを負荷していないナイーブマウス（Ｃ５７ＢＬ／６Ｊマウス）に溶媒のみを同様に投与した（それぞれ、ｎ＝９、１０）。最終投与の２時間後から次の手順にて試験を実施した。まず先端を水で湿らせた綿棒をマウスに３分間提示し、その４５分後に発情期の雌から採取した尿を先端に湿らせた綿棒をマウスに再度３分間提示して、それぞれの嗅覚行動時間を計測した。

図４に示すように、水で湿らせた綿棒を提示した場合にはいずれのマウスも臭い嗅ぎ行動時間は２～５秒程度であったのに対し、雌尿で湿らせた綿棒を提示した場合には臭い嗅ぎ行動時間の延長が認められたが、ＰＳマウスの臭い嗅ぎ行動時間は、身体的ストレスを負荷していないナイーブマウスと比較して、６０％程度の延長に留まり、性的指向に基づいた意欲／報酬探索行動が低下している（アンヘドニアを発症している）ことが分かった（ｐ＜０．０５；一元配置分散分析後のＢｏｎｆｅｒｒｏｎｉ’ｓ　ｔｅｓｔ）。一方、ＰＳマウスに本願化合物を投与した群では、雌尿に対する臭い嗅ぎ行動時間はナイーブマウスと同程度に回復していた（ナイーブマウス群に対し有意差なし；溶媒投与ｃＶＳＤＳマウス群に対し、ｐ＜０．０５；一元配置分散分析後のＢｏｎｆｅｒｒｏｎｉ’ｓ　ｔｅｓｔ）。

[0076] ２）ｃＶＳＤＳマウスに対する効果

化合物番号７の本願化合物を溶媒（１％メチルセルロース）に溶解し、前記実施例４で作製したｃＶＳＤＳマウスに、最終ストレス負荷後２８日目から１日２回（８時から９時まで及び１６時から１７時まで（但し、最終日のみ１回投与））、５日間経口投与した（５ｍｇ／ｋｇ／回、ｎ＝７）。対照群として、ｃＶＳＤＳマウス、又はｃＶＳＤＳを負荷していないナイーブマ

ウス（Ｃ５７ＢＬ／６Ｊマウス）に溶媒のみを同様に投与した（各ｎ＝６）。最終投与の２時間後から次の手順にて試験を実施した。まず先端を水で湿らせた綿棒をマウスに３分間提示し、その４５分後に発情期の雌から採取した尿を先端に湿らせた綿棒をマウスに再度３分間提示して、それぞれの嗅覚行動時間を計測した。

図５に示すように、水で湿らせた綿棒を提示した場合にはいずれのマウスの臭い嗅ぎ行動時間は２～５秒程度であったのに対し、雌尿で湿らせた綿棒を提示した場合には臭い嗅ぎ行動時間の延長が認められたが、ｃＶＳＤＳマウスの臭い嗅ぎ行動時間は、ストレスを負荷していないナイーブマウスと比較して、約５０％の延長に留まり、性的指向に基づいた意欲／報酬探索行動が低下している（アンヘドニアを発症している）ことが分かった（ｐ＜０．０５；一元配置分散分析後のＢｏｎｆｅｒｒｏｎｉ’ｓ　ｔｅｓｔ）。一方、ｃＶＳＤＳマウスに本願化合物を投与した群では、雌尿に対する臭い嗅ぎ行動時間はストレスを負荷しないナイーブマウスと同程度まで回復していた（ナイーブマウス群に対し有意差なし；溶媒投与ｃＶＳＤＳマウス群に対し、ｐ＜０．０１；一元配置分散分析後のＢｏｎｆｅｒｒｏｎｉ’ｓ　ｔｅｓｔ）。

産業上の利用可能性

[0077] 本発明の医薬組成物は、うつ病に伴うアンヘドニア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δオピオイド受容体アゴニストを有効成分として含む、アンヘドニアの治療又は予防用医薬組成物。

[請求項2] 前記選択的δオピオイド受容体アゴニストが、更にκオピオイド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δオピオイド受容体アゴニストが、更にμオピオイド受容体アンタゴニスト作用及びκオピオイド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] 前記アンヘドニアが、うつ病、パーキンソン病、強迫症、統合失調症、物質使用障害、アルコール依存、ニコチン依存、摂食障害、神経症性障害、自閉症スペクトラム障害、又はアルツハイマー型認知症にともなうアンヘドニアである、請求項１又は２に記載の治療又は予防用医薬組成物。

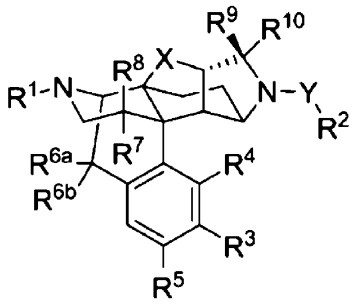
[請求項5] 前記アンヘドニアが、精神的ストレス又は身体的ストレスにより引き起こされるアンヘドニアである、請求項１又は２に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項6] 自殺念慮を抑制する、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7] 前記アンヘドニアが金銭、飲食物、趣味、娯楽、旅行及び行楽、並びに支配欲求、承認欲求、達成欲求、親和欲求及び性的欲求から選択される少なくとも１つに関する楽しみな経験に対する反応性の低下である、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8] 前記選択的δオピオイド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が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が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；及び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が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が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；及び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に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項9]　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、

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が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が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が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；及び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；並びに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が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が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；及び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８に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項10] 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８又は９に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項11] 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８又は９に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項12] 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８又は９に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項13] 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８又は９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[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８又は９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[2]がピリジン　１－オキシドである化合物である、請求項８又は９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[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８又は９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[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８又は９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[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８又は９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}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８又は９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}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８又は９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}のヘテロ環がキノリン－２（１Ｈ）－オンである化合物である、請求項８又は９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８又は９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、ＸがＣＨ$_{2}$である化合物である、請求項８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^{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８又は９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^{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が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８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^{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８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^{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８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、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８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^{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８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が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９に記載の治療又は予防用医薬組成物。

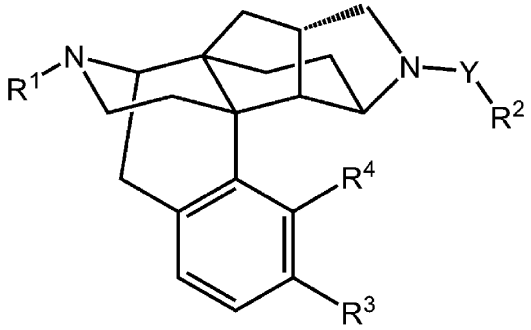
[請求項31] 前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、R^3がヒドロキシ；カルバモイル；又はC_{1-6}アルカノイルオキシで、R^4が水素である化合物である、請求項９に記載の治療又は予防用医薬組成物。

[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が水素である、請求項９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及びR^4が水素である化合物である、請求項９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、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；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が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が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；並びに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、

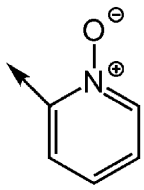
C_{1-6}アルキル；C_{1-6}アルコキシ；C_{1-6}アルカノイルオキシ；ヒドロキシ；アルコキシ部分の炭素原子数が１～６であるアルコキシカルボニル；カルバモイル；アルキル部分の炭素原子数が１～６であるアルキルカルバモイル；アルキル部分の炭素原子数が１～６であるジアルキルカルバモイル；ハロゲン；ニトロ；シアノ；１～３個のハロゲンで置換されたC_{1-6}アルキル；１～３個のハロゲンで置換されたC_{1-6}アルコキシ；フェニル；Ｎ、Ｏ及びＳから選択される１～４個のヘテロ原子を環構成原子として含むヘテロアリール；フェノキシ；アルキルの炭素原子数が１～３であるフェニルアルキル；並びにメチレ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８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（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３４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（ＩＩ）で表される化合物が、R^2が、

式（ＩＩＩ）：

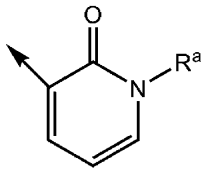
[化3]



（ＩＩＩ）

；式（ＩＶ）：

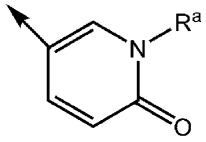
[化4]



（ＩＶ）

；式（Ｖ）：

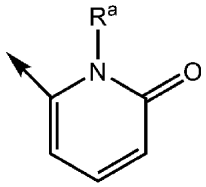
[化5]



（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３４又は３５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（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３４又は３５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（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３４又は３５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、

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）－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）－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、請求項８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（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８、３４、及び３５のいずれか１項に記載の治療又は予防用医薬組成物。