

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2014-73964

(P2014-73964A)

(43) 公開日 平成26年4月24日(2014.4.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 4 8 9 / 0 0 (2006.01)	C 0 7 D 4 8 9 / 0 0 C S P	4 C 0 8 6
A 6 1 K 3 1 / 4 8 5 (2006.01)	A 6 1 K 3 1 / 4 8 5	
A 6 1 P 2 9 / 0 0 (2006.01)	A 6 1 P 2 9 / 0 0	
A 6 1 P 4 3 / 0 0 (2006.01)	A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 1 1	
A 6 1 P 1 9 / 0 2 (2006.01)	A 6 1 P 1 9 / 0 2	
審査請求 未請求 請求項の数 10 O L (全 61 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2011-15868 (P2011-15868)
 (22) 出願日 平成23年1月28日 (2011.1.28)

(71) 出願人 598041566
 学校法人北里研究所
 東京都港区白金5丁目9番1号
 (71) 出願人 000228590
 日本ケミファ株式会社
 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号
 (74) 代理人 100124822
 弁理士 千草 新一
 (72) 発明者 長瀬 博
 東京都港区白金5丁目9番1号 学校法人
 北里研究所内
 (72) 発明者 藤井 秀明
 東京都港区白金5丁目9番1号 学校法人
 北里研究所内

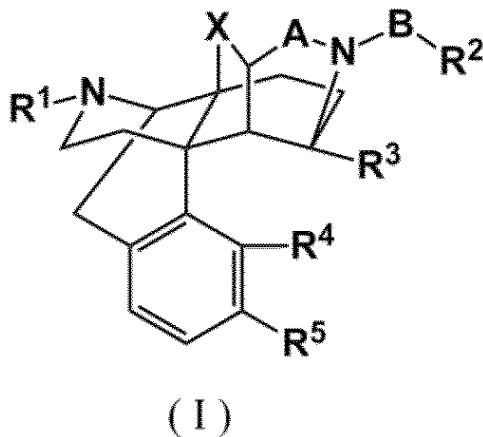
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 モルヒナン誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 オピオイド 受容体アゴニスト作用を有するモルヒナン誘導体の提供。

【解決手段】 下記一般式 (I)



(式中、R¹、R²、R⁵は水素等を表し、R³及びR⁴は一緒になって、含酸素環等を形成し、Xは酸素等を表し、A、BはC=O等を表す。)で表されるモルヒナン誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩。該モルヒナン誘導体は鎮痛剤として用いられる。

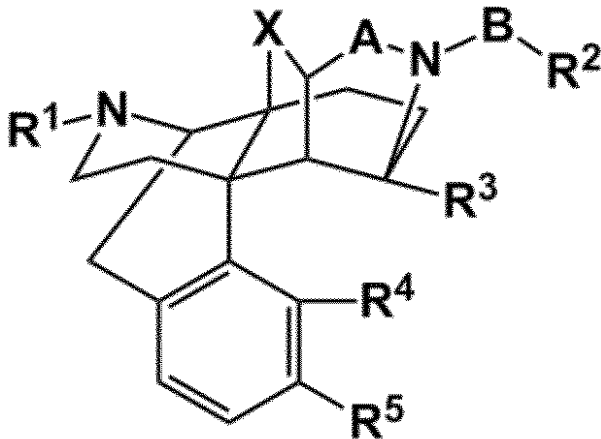
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の一般式 (I)、

【化 1】



(I)

(式中、 R^1 は水素、 C_{1-6} アルキル、1~3個のハロゲンで置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、シクロアルキルアルキル (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1~3。)、又はアラルキル (アリア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1~3。)) を表し、

R^2 は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール (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。)、アラルキル (アリア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1~3。)、ヘテロアリールアルキル (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1~3。)、シクロアルキルアルキル (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1~3。)、 C_{2-6} アルケニル、アリールアルケニル (アリアル部分の炭素原子数は6~10で、アルケニル部分の炭素原子数は2~6。)、ヘテロアリールアルケニル (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、アルケニル部分の炭素原子数は2~6。)、シクロアルキルアルケニル (シクロアルキル部分の炭素原子数は3~6で、アルケニル部分の炭素原子数は2~6。)、 C_{4-6} シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル (シクロアルケニル部分の炭素原子数は4~6で、アルキレン部分の炭素原子数は1~3。)、又はシクロアルケニルアルケニル (シクロアルケニル部分の炭素原子数は4~6で、アルケニル部分の炭素原子数は2~6。)) を表し、

R^3 及び R^4 は一緒になって、 $-O-(CHR^6)_m-O-$ 又は $-O-(CHR^6)_m-NR^7-$ を形成する。

ここで、 R^6 は水素又は C_{1-3} アルキルを表し、 R^7 は水素、 C_{1-6} アルキル、又は C_{1-6} アルカノイルを表し、そしてmは1、2又は3を表す。

R^5 は、水素、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ又は C_{1-6} アルカノイルオキシを表し、

XはO又は CH_2 を表し、

Aは CH_2 又は $C=O$ を表し、

そして、Bは $C=O$ 又は結合手を表す。

但し、Aが $C=O$ の場合は、Bは結合手である。

また、 R^1 のアラルキルのアリアル部分、 R^2 のアリール、ヘテロアリール、アラルキルのアリアル部分、ヘテロアリールアルキルのヘテロアリール部分、アリールアルケニル

10

20

30

40

50

のアリール部分及びヘテロアリールアルケニ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、アルコキシカルボニル（アルコキシ部分の炭素原子数は1～6。）、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、フェノキシ、フェニルアルキル（アルキルの炭素原子数は1～3。）、メチレンジオキシ及び NR^8R^9 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、ここで R^8 及び R^9 は各々独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロルキル、 C_{1-6} アルカノイル、若しくはアルコキシカルボニル（アルコキシ部分の炭素原子数は1～6。）を表すか、又は R^8 と R^9 が、それらが結合するN原子と一緒にあって、さらにN、O、Sから選択されるヘテロ原子を含んでいても良い4～7員の環を形成しても良く、

そして、 R^2 の C_{1-6} アルキルは 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、ヒドロキシ、アルコキシカルボニル（アルコキシ部分の炭素原子数は1～6。）及びハロゲン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。）

で表されるモルヒナン誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩。

【請求項2】

Aが $C=O$ で、Bが結合手である請求項1記載のモルヒナン誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩。

【請求項3】

XがOである請求項1又は2記載のモルヒナン誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩。

【請求項4】

R^3 及び R^4 が一緒になって、 $-O-(CHR^6)_m-O-$ を形成する請求項1～3のいずれか1項に記載のモルヒナン誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩。

【請求項5】

R^6 が水素である請求項4に記載のモルヒナン誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩。

【請求項6】

R^5 が水素又はヒドロキシである請求項1～5のいずれか1項に記載のモルヒナン誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩。

【請求項7】

請求項1～6のいずれか1項に記載のモルヒナン誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩からなる医薬。

【請求項8】

請求項1～6のいずれか1項に記載のモルヒナン誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項9】

請求項1～6のいずれか1項に記載のモルヒナン誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩を有効成分として含有する鎮痛剤。

【請求項10】

請求項1～6のいずれか1項に記載のモルヒナン誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩の有効量を投与することを特徴とする痛みの処置方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、オピオイド受容体アゴニスト作用を有するモルヒナン誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

オピオイド受容体には μ 、 κ 、 δ の3つのサブタイプが知られており、 μ 受容体に対して

10

20

30

40

50

強い親和性を示すモルヒネは古くから鎮痛薬として使用されている。モルヒネの鎮痛作用は強力なものであるが、 μ 受容体を介して、依存形成、呼吸抑制、便秘等の有害事象を引き起こすことが知られている。

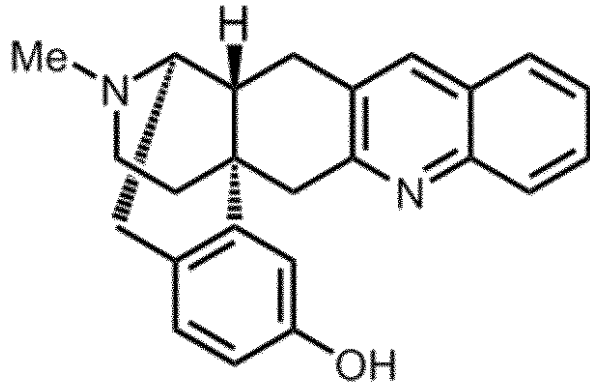
一方、受容体も鎮痛作用を有するが、受容体アゴニストはモルヒネで見られる有害事象には関与しないことが知られている。

従って、受容体を選択的なアゴニストはモルヒネよりも優れた鎮痛薬になる可能性があると考えられ、その創製に関する研究が盛んに行われている。しかしながら、治療又は予防薬としての承認を受けた受容体アゴニストは未だ存在しない。

特許文献 1 には、次式 (A)、

【0003】

【化 1】



(A)

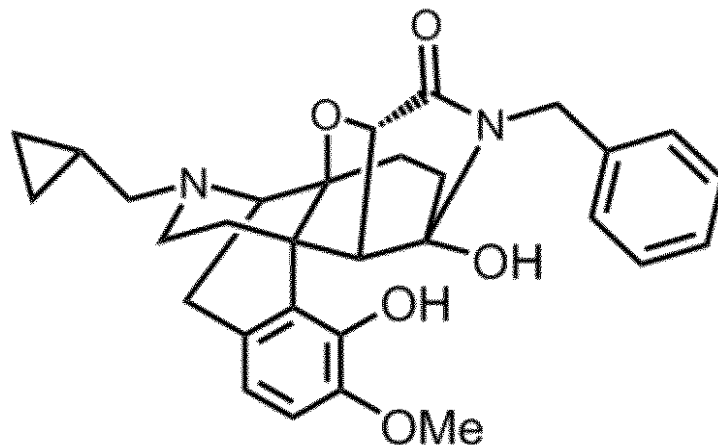
【0004】

で表される化合物がオピオイド受容体アゴニスト作用を有する旨の記載がある。

また非特許文献 1 には、本発明者らによって次式 (B)、

【0005】

【化 2】



(B)

【0006】

で表される化合物の合成方法等に関する記載がなされているが、本発明者がこの化合物の各オピオイド受容体に対する親和性を調べたところ、受容体に比べ、 μ 受容体に対する親和性が高いことが確認された。

後記一般式 (I) で表されるモルヒナン誘導体と構造類似の化合物として、次の一般式 (C)、

10

20

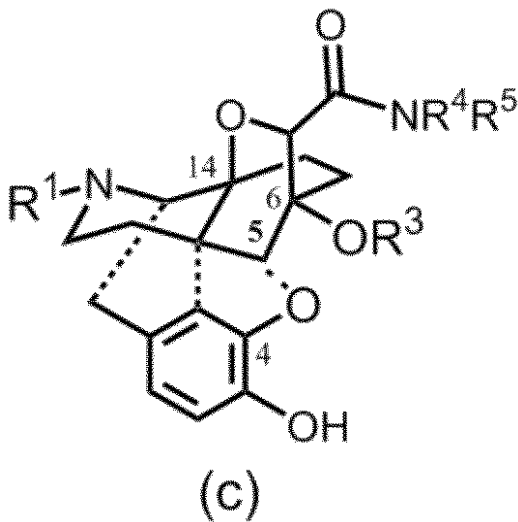
30

40

50

【 0 0 0 7 】

【 化 3 】



10

【 0 0 0 8 】

で表される化合物が特許文献 2 に記載されている。

しかしながら一般式 (C) の化合物は、14 位と 6 位間で架橋しているのに対し、後記一般式 (I) で表されるモルヒナン誘導体は、14 位と 5 位間で架橋しており、また式 (C) の化合物は、側鎖アミド基の N 原子が環形成していない。更に式 (C) の化合物は 受容体アゴニストである。

20

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 9 】

【 特許文献 1 】 WO 2008 / 001859

【 特許文献 2 】 特開 2009 - 196933

【 非特許文献 】

【 0 0 1 0 】

【 非特許文献 1 】 第 28 回メディシナルケミストリーシンポジウム講演要旨集 1 P - 73 , p 212 , 2009 年

30

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 1 】

本発明の目的は下記一般式 (I) で表されるモルヒナン誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩、並びにこれらを有効成分として含有する鎮痛剤を提供することにある。

【 課題を解決するための手段 】

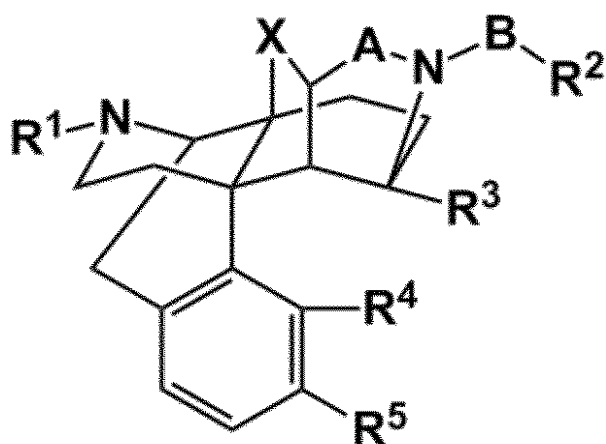
【 0 0 1 2 】

即ち、本発明は、次の一般式 (I) で表されるモルヒナン誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩に関する。

40

【 0 0 1 3 】

【化4】



(I)

10

【0014】

(式中、 R^1 は水素、 C_{1-6} アルキル、1~3個のハロゲンで置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、シクロアルキルアルキル(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1~3。)、又はアラルキル(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1~3。))を表し、

20

R^2 は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール(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。)、アラルキル(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1~3。)、ヘテロアリールアルキル(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1~3。)、シクロアルキルアルキル(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1~3。)、 C_{2-6} アルケニル、アリールアルケニル(アリール部分の炭素原子数は6~10で、アルケニル部分の炭素原子数は2~6。)、ヘテロアリールアルケニル(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、アルケニル部分の炭素原子数は2~6。)、シクロアルキルアルケニル(シクロアルキル部分の炭素原子数は3~6で、アルケニル部分の炭素原子数は2~6。)、 C_{4-6} シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル(シクロアルケニル部分の炭素原子数は4~6で、アルキレン部分の炭素原子数は1~3。)、又はシクロアルケニルアルケニル(シクロアルケニル部分の炭素原子数は4~6で、アルケニル部分の炭素原子数は2~6。))を表し、

30

R^3 及び R^4 は一緒になって、 $-O-(CHR^6)_m-O-$ 又は $-O-(CHR^6)_m-NR^7-$ を形成する。

ここで、 R^6 は水素又は C_{1-3} アルキルを表し、 R^7 は水素、 C_{1-6} アルキル、又は C_{1-6} アルカノイルを表し、そしてmは1、2又は3を表す。

40

R^5 は、水素、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ又は C_{1-6} アルカノイルオキシを表し、

XはO又は CH_2 を表し、

Aは CH_2 又は $C=O$ を表し、

そして、Bは $C=O$ 又は結合手を表す。

但し、Aが $C=O$ の場合は、Bは結合手である。

また、 R^1 のアラルキルのアリール部分、 R^2 のアリール、ヘテロアリール、アラルキルのアリール部分、ヘテロアリールアルキルのヘテロアリール部分、アリールアルケニルのアリール部分及びヘテロアリールアルケニ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、アルコキシカルボ

50

ニル（アルコキシ部分の炭素原子数は1～6。）、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、フェノキシ、フェニルアルキル（アルキルの炭素原子数は1～3。）、メチレンジオキシ及び NR^8R^9 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、ここで R^8 及び R^9 は各々独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロルキル、 C_{1-6} アルカノイル、若しくはアルコキシカルボニル（アルコキシ部分の炭素原子数は1～6。）を表すか、又は R^8 と R^9 が、それらが結合するN原子と一緒にあって、さらにN、O、Sから選択されるヘテロ原子を含んでいても良い4～7員の環を形成しても良く、

そして、 R^2 の C_{1-6} アルキルは 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、ヒドロキシ、アルコキシカルボニル（アルコキシ部分の炭素原子数は1～6。）及びハロゲン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。）

10

また、本発明は、上記一般式（I）で表されるモルヒナン誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩からなる医薬に関する。

また、本発明は、上記一般式（I）で表されるモルヒナン誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩を有効成分として含有する医薬組成物に関する。

また、本発明は、上記一般式（I）で表されるモルヒナン誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩を有効成分として含有する鎮痛剤に関する。

20

更にまた、本発明は、上記一般式（I）で表されるモルヒナン誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩の有効量を投与することを特徴とする痛みの処置方法に関する。

【発明を実施するための形態】

【0015】

次に本発明をさらに詳しく説明する。

上記一般式（I）で表されるモルヒナン誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩のうち、好ましくは次のものが挙げられる。

（1）

Aが $C=O$ で、Bが結合手である上記一般式（I）で表されるモルヒナン誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩。

30

（2）

XがOである上記一般式（I）で表されるモルヒナン誘導体又は上記（1）記載のモルヒナン誘導体、又はそれらの薬理的に許容される酸付加塩。

（3）

R^3 及び R^4 が一緒になって、 $-O-(CHR^6)_m-O-$ を形成する上記一般式（I）で表されるモルヒナン誘導体又は上記（1）又は（2）記載のモルヒナン誘導体、又はそれらの薬理的に許容される酸付加塩。

（4）

R^6 が水素である上記（3）記載のモルヒナン誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩。

40

（5）

R^5 が水素又はヒドロキシである上記一般式（I）で表されるモルヒナン誘導体又は上記（1）～（4）記載のモルヒナン誘導体、又はそれらの薬理的に許容される酸付加塩。

【0016】

上記一般式（I）で表されるモルヒナン誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩において、

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、t-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。

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、クロロメチル、フルオロ

50

メチル、2-フルオロエチル又はトリフルオロメチル等が挙げられる。

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

シクロアルキルアルキル(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1~3。)としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル等のC₃-₆シクロアルキルで置換されたメチル、エチル等が挙げられる。

アラルキル(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1~3。)としては、ベンジル基又はフェネチル基が挙げられる。

C₃-₆シクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル等が挙げられる。

C₆-₁₀アリールとしては、フェニル又はナフチル等が挙げられる。

ヘテロアリール(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。)としては、ピリジル、フリル、イミダゾリル又はチアゾリル等が挙げられる。

ヘテロアリールアルキル(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1~3。)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)メチル又は(チアゾール-5-イル)メチル等が挙げられる。

アリールアルケニル(アリール部分の炭素原子数は6~10で、アルケニル部分の炭素原子数は2~6。)としては、フェニル又はナフチル等で置換された2-プロペニル又は3-メチル-2-ブテニル等が挙げられる。

ヘテロアリールアルケニル(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、アルケニル部分の炭素原子数は2~6。)としてはピリジル、フリル、イミダゾリル又はチアゾリル等で置換された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、アルケニル部分の炭素原子数は2~6。)としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル等のC₃-₆シクロアルキルで置換された2-プロペニル又は3-メチル-2-ブテニル等が挙げられる。

C₄-₆シクロアルケニルとしては、シクロブテニル又はシクロペンテニル等が挙げられる。

シクロアルケニルアルキル(シクロアルケニル部分の炭素原子数は4~6で、アルキレン部分の炭素原子数は1~3。)としては、シクロブテニル又はシクロペンテニル等で置換されたメチル、エチル等が挙げられる。

シクロアルケニルアルケニル(シクロアルケニル部分の炭素原子数は4~6で、アルケニル部分の炭素原子数は2~6。)としては、シクロブテニル又はシクロペンテニル等で置換された2-プロペニル又は3-メチル-2-ブテニルが挙げられる。

C₁-₃アルキルとしては、メチル又はエチル等が挙げられる。

C₁-₆アルカノイルとしては、アセチル又はプロピオニル等が挙げられる。

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

C₁-₆アルカノイルオキシとしては、アセトキシ等が挙げられる。

アルコキシカルボニル(アルコキシ部分の炭素原子数は1~6)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、塩素又は臭素等が挙げられる。

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

フェニルアルキル(アルキルの炭素原子数は1~3。)としては、ベンジル等が挙げら

10

20

30

40

50

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。

そして、 R^8 と R^9 と N 原子が一緒になって、さらに N、O、S から選択されるヘテロ原子を含んでも良い 4 ~ 7 員環としては、ピペリジン環、ピペラジン環又はモルホリン環が挙げられる。

上記一般式 (I) で表されるモルヒナン誘導体において、薬理的に許容される酸付加塩としては、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) で表されるモルヒナン誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩には、シス、トランス異性体、ラセミ体や光学活性体等も含まれる。

上記一般式 (I) で表されるモルヒナン誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩には、これらの水和物、溶媒和物も含まれる。

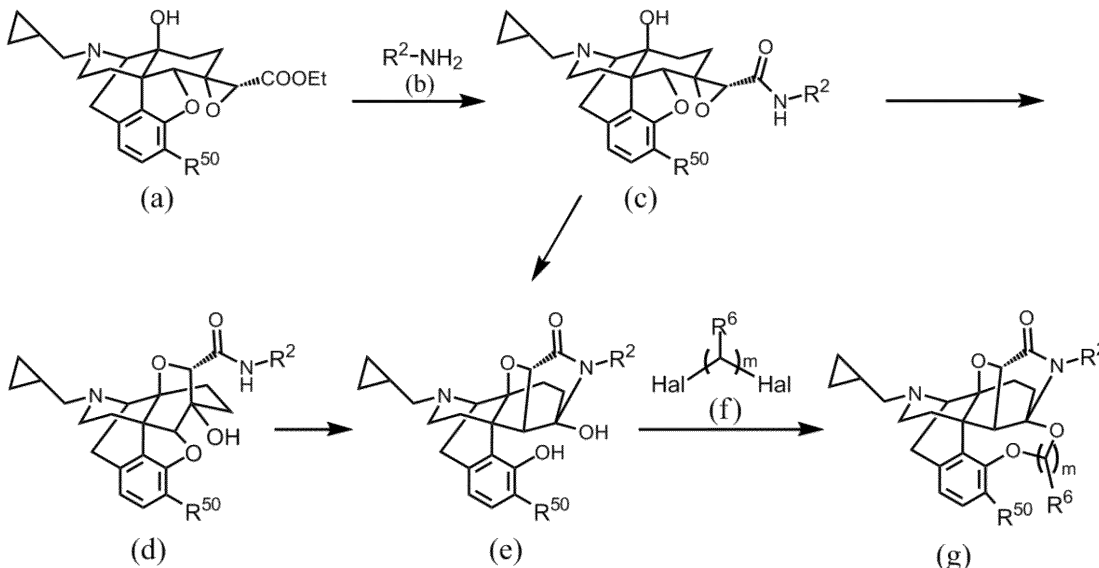
【0017】

次に、上記一般式 (I) で表されるモルヒナン誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩の製造方法を次に示す。

(I) 上記一般式 (I) で表されるモルヒナン誘導体で、 $R^1 =$ シクロプロピルメチル、 $X = O$ 、 $A = CO$ 、 $B =$ 結合手、 R^3 と R^4 とが一緒になって $-O-(CHR^6)_m-O-$ 、 $R^5 =$ 水素又は C_{1-6} アルコキシの場合：

【0018】

【化5】



【0019】

(式中、Hal はハロゲンを表し、 R^{50} は、水素又は C_{1-6} アルコキシを表し、 R^2 、 R^6 及び m は前記と同じ。)

(1) 化合物 (c) の合成

テトラヒドロフラン (THF) や N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) 等の溶媒中、 n - ブチルリチウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下又は非存在下に化合物 (a) に化合物 (b) で表わされるアミンを反応させることにより、化合物 (c) を得ることができる。アミン (b) は試薬兼溶媒としても用いることができる。尚、化合物 (a) は公知の方法 (Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010, 20, 121 など) 及びそれらに準じる方法により合成することができる。

(2) 化合物 (e) の合成

化合物 (e) は以下の二通りの方法いずれかによって合成することができる。

10

20

30

40

50

方法 A :

t - ブタノール、シクロペンチルメチルエーテル、DMF、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、化合物(c)にカリウムt - ブトキシド、水素化ナトリウム等の塩基を作用させることにより、化合物(e)を得ることができる。反応は室温 ~ 使用する溶媒の還流温度で行われ、80 以上の温度が好ましい。また、溶媒としてはシクロペンチルメチルエーテル及びt - ブタノールが好ましい。

方法 B :

THF中、還流温度で化合物(c)に水素化ナトリウム等の塩基を作用させて化合物(d)へと誘導し、続いてこの化合物にt - ブタノール、シクロペンチルメチルエーテル等の溶媒中、80 以上の温度でカリウムt - ブトキシド、水素化ナトリウム等の塩基を作用させることにより、化合物(e)を得ることができる。

10

(3) 本発明化合物(g)の合成

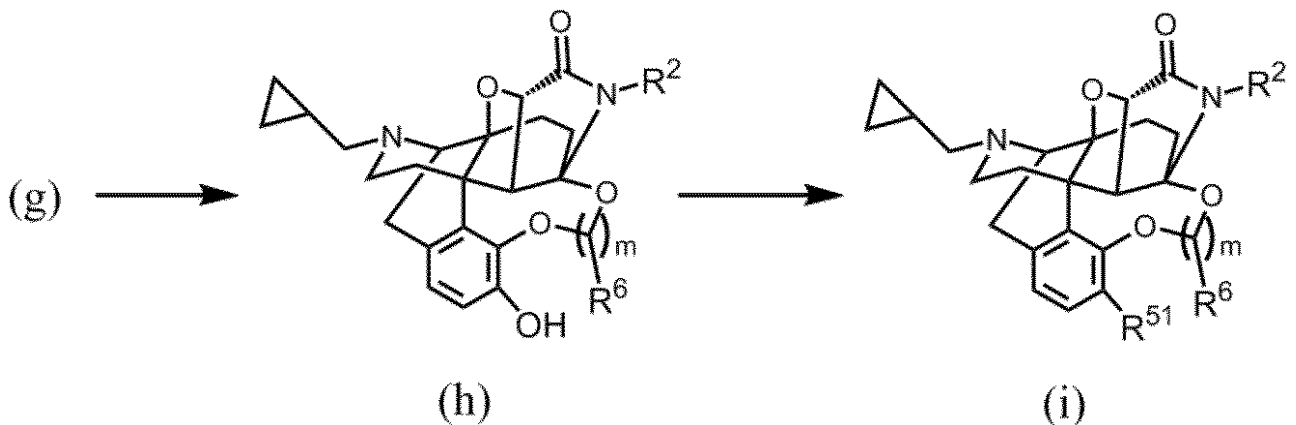
THFやDMF等の溶媒中、水素化ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下に化合物(e)に化合物(f)で表わされるハロゲン化物を反応させることにより、本発明化合物(g)を得ることができる。反応は高希釈条件下で行うのが好ましい。

(II) 上記一般式(I)で表されるモルヒナン誘導体で、 $R^1 =$ シクロプロピルメチル、 $X = O$ 、 $A = CO$ 、 $B =$ 結合手、 R^3 と R^4 とが一緒になって $-O-(CHR^6)_m-O-$ 、 $R^5 =$ ヒドロキシ又は C_{1-6} アルカノオキシの場合：

20

【0020】

【化6】



30

【0021】

(式中、 R^{51} は C_{1-6} アルカノオキシを表し、 R^2 、 R^6 及び m は前記と同じ。)

一般式(I)で表されるモルヒナン誘導体において R^5 がヒドロキシ基である本発明化合物(h)は、ジクロロメタン等の溶媒中、 R^{50} が C_{1-6} アルコキシである本発明化合物(g)に三臭化ホウ素等を作用させることにより合成することができる。また、一般式(I)において R^5 が C_{1-6} アルカノオキシである本発明化合物(i)は、本発明化合物(h)にアシル化剤を反応させることにより合成することができる。

40

(III) 上記一般式(I)で表されるモルヒナン誘導体で、 $R^1 =$ シクロプロピルメチル以外の R^1 、 $X = O$ 、 $A = CO$ 、 $B =$ 結合手、 R^3 と R^4 とが一緒になって $-O-(CHR^6)_m-O-$ 、 $R^5 =$ 水素又は C_{1-6} アルコキシの場合：

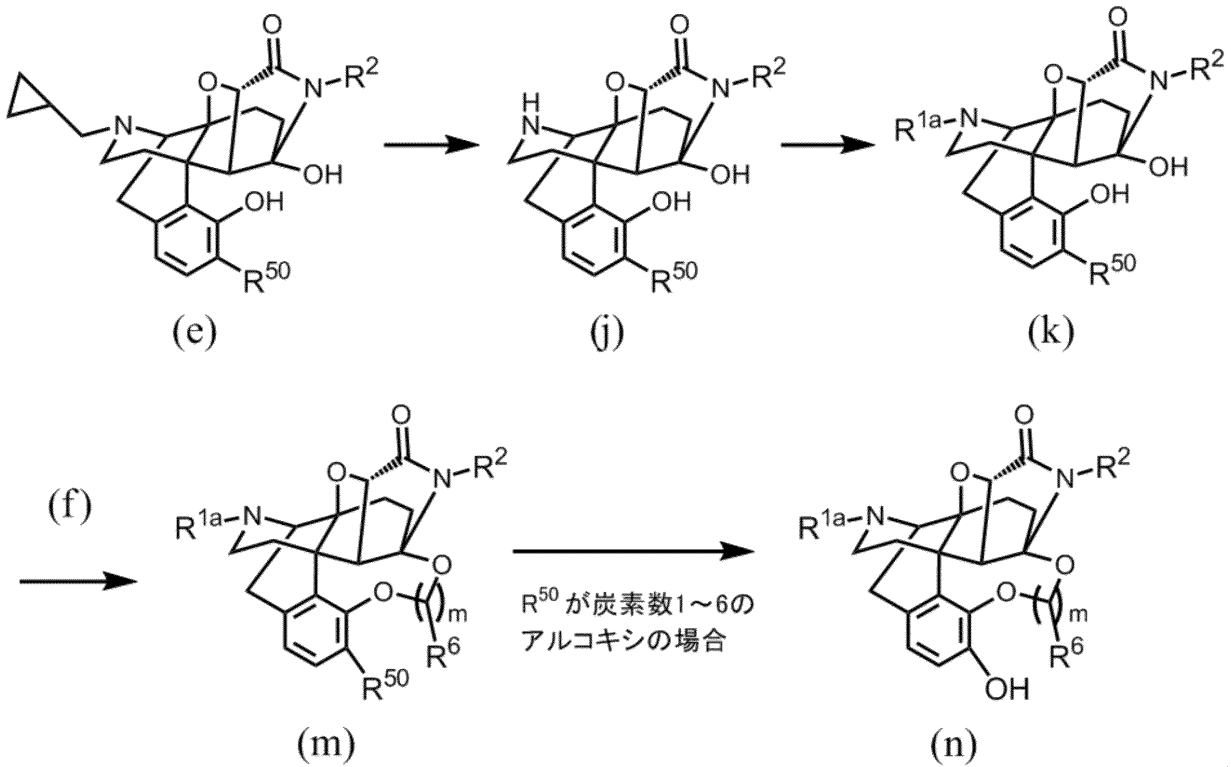
上記の化合物は方法C ~ Eのいずれかの方法によって合成することができる。

50

(C法)

【0022】

【化7】



10

20

【0023】

(式中、R⁵⁰は、水素又はC₁ - 6アルコキシを表し、R²、R⁶及びmは前記と同じ。)

(1) 第一工程

化合物(e)から化合物(j)への変換は、公知の脱N-アルキル化法(Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010, 20, 6302など)を用いて行うことができる。

30

(2) 第二工程

化合物(j)から化合物(k)への変換は、通常のN-アルキル化反応又は還元的アミノ化反応によって行うことができる。

(3) 第三工程及び第四工程

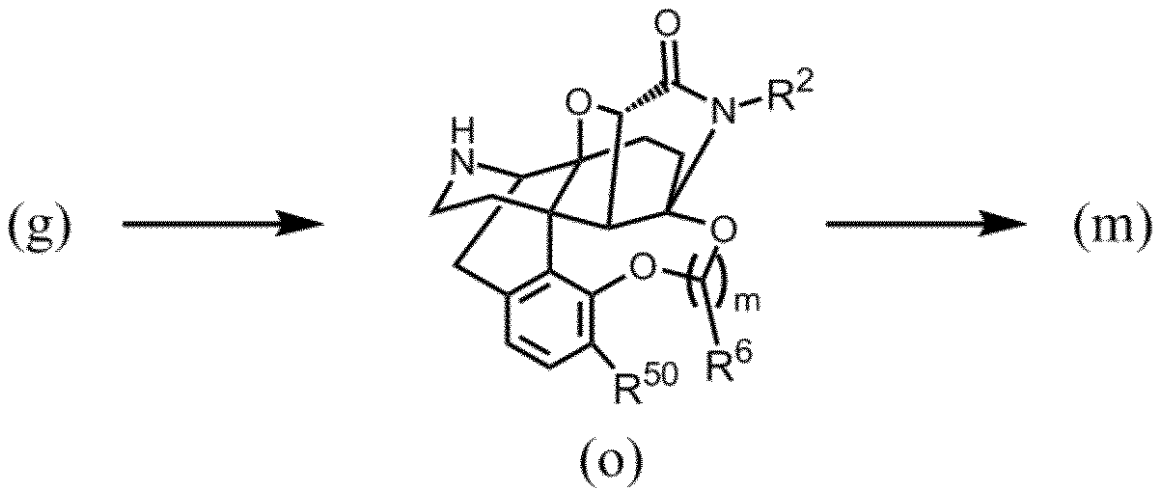
本発明化合物(m)は、上記製造法(I)における本発明化合物(g)の合成工程で示した方法により合成することができる。また、本発明化合物(n)は、上記製造法(II)における本発明化合物(h)の合成工程で示した方法により合成することができる。

40

(D法)

【0024】

【化 8】



10

【0025】

(式中、 R^{50} は、水素又は C_{1-6} アルコキシを表し、 R^2 、 R^6 及び m は前記と同じ。)

(1) 第一工程

本発明化合物 (o) は、上記製造法 (III の C 法) における化合物 (j) の合成工程で示した方法 (クロロギ酸エステル類との反応、続く脱カルバメート化) により、本発明化合物 (g) から合成できる。

20

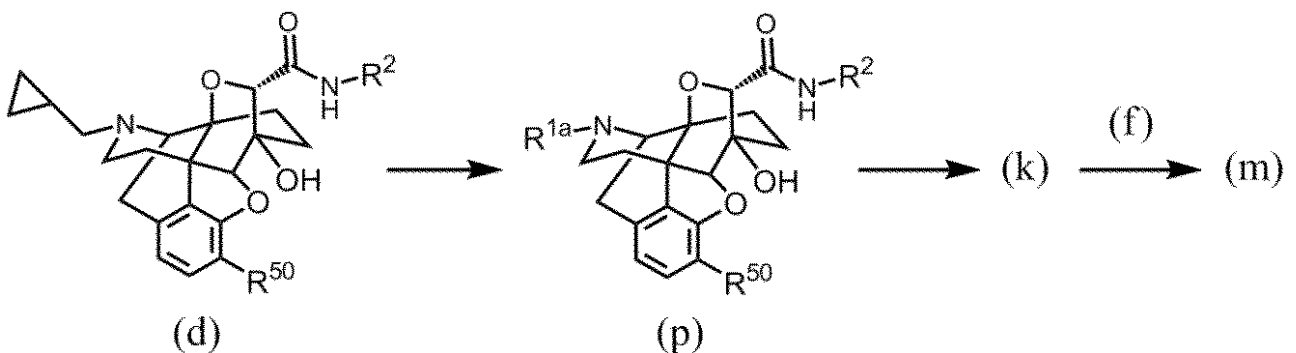
(2) 第二工程

本発明化合物 (o) から本発明化合物 (m) への変換は、通常の N-アルキル化反応又は還元的アミノ化反応によって行うことができる。

(E 法)

【0026】

【化 9】



30

【0027】

(式中、 R^{50} は、水素又は C_{1-6} アルコキシを表し、 R^2 は前記と同じ。)

40

(1) 第一工程

化合物 (p) は、上記製造法 (III の C 法) における化合物 (j) 及び (k) の合成工程で示した方法により合成できる。

(2) 第二工程

化合物 (k) は、上記製造法 (I) における化合物 (d) からの化合物 (e) への合成工程で示した方法により合成できる。第三工程は既に述べた通りである。

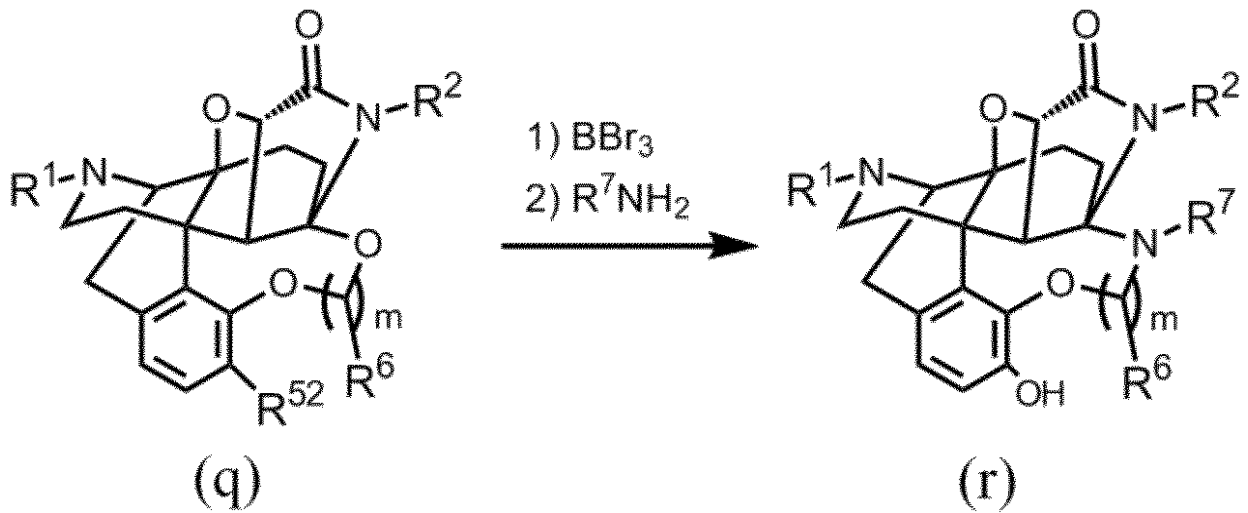
(IV) 上記一般式 (I) で表されるモルヒナン誘導体で、 $X = O$ 、 $A = CO$ 、 $B =$ 結合手、 $R^5 = OH$ 、 R^3 と R^4 とが一緒になって $-O-(CHR^6)_m-N(R^7)-$ の場

50

合：

【0028】

【化10】



10

【0029】

(式中、R⁵²はC₁₋₆アルコキシを表し、R¹、R²、R⁶、R⁷及びmは前記と同じ)

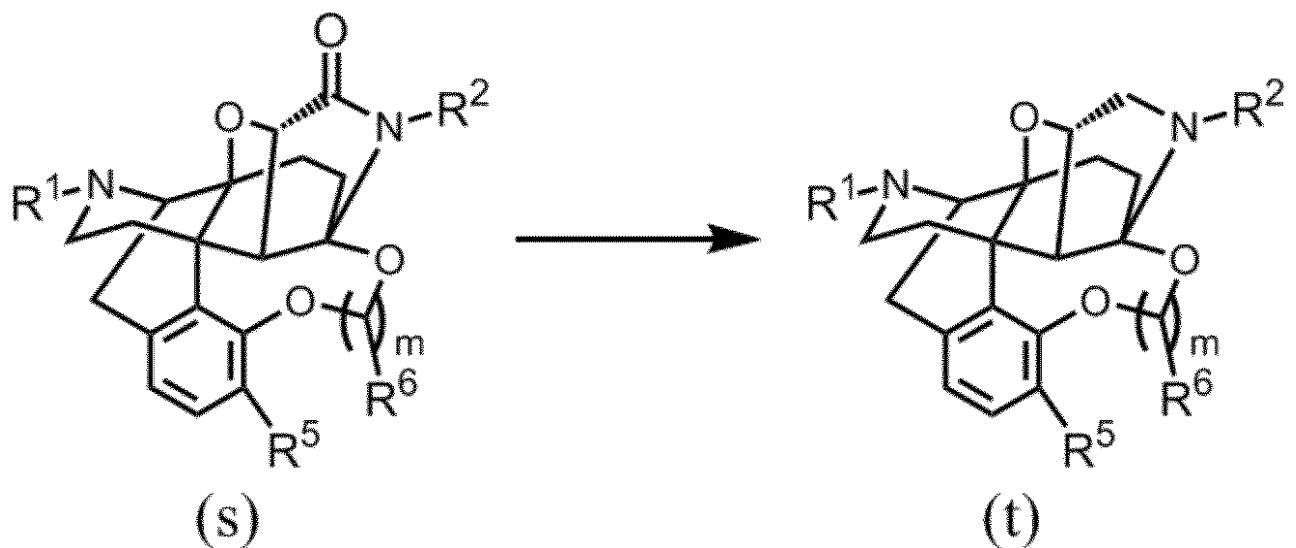
20

本発明化合物(r)は、本発明化合物(q)に三臭化ホウ素を作用させた後、得られた生成物をR⁷NH₂で表わされるアミンで処理することにより合成することができる。

(V)上記一般式(I)で表されるモルヒナン誘導体で、X=O、A=CH₂、B=結合手の場合

【0030】

【化11】



30

40

【0031】

(式中、R¹、R²、R⁵、R⁶及びmは前記と同じ)

発明化合物(t)は、本発明化合物(s)をジボラン等で還元することにより合成することができる。

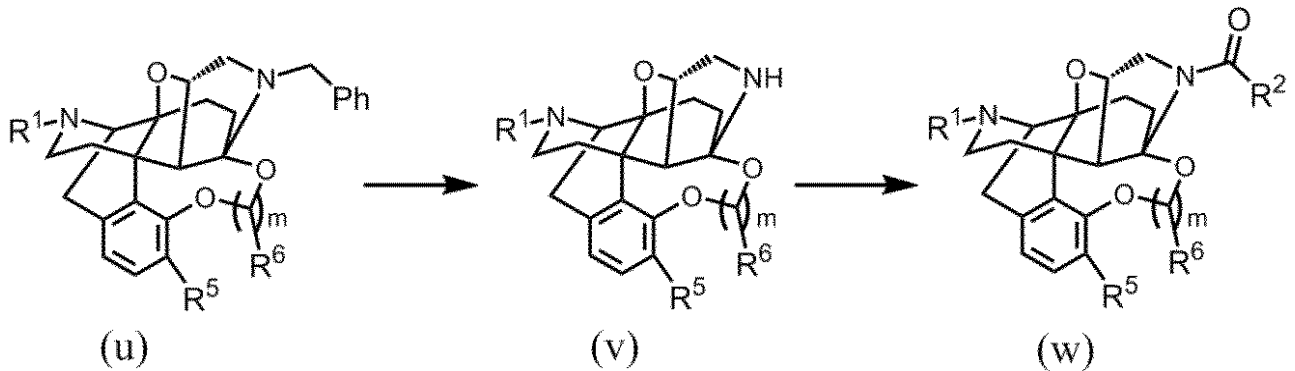
(VI)上記一般式(I)で表されるモルヒナン誘導体で、X=O、A=CH₂、B=C

50

○ の場合

【 0 0 3 2 】

【 化 1 2 】



10

【 0 0 3 3 】

(式 中 、 R^1 , R^2 、 R^5 、 R^6 及 び m は 前 記 と 同 じ)

本 発 明 化 合 物 (v) は 、 本 発 明 化 合 物 (u) の 脱 ベ ン ギ ル 化 反 応 に よ り 合 成 す る こ と が 可 能 である。また、本発明化合物 (w) は、本発明化合物 (v) に 対 する 通 常 の ア シ ル 化 反 応 に よ り 合 成 す る こ と が 可 能 である。

20

他 の 上 記 一 般 式 (I) で 表 さ れ る モ ル ヒ ナ ン 誘 導 体 も 上 記 記 載 の 合 成 方 法 、 後 記 の 実 施 例 記 載 の 方 法 、 そ の 他 公 知 方 法 を 使 用 し て 合 成 す る こ と が 可 能 である。

【 0 0 3 4 】

次 に 薬 理 実 験 結 果 に つ い て 述 べ る。

後 記 実 施 例 4 4 に 記 載 の 様 に 、 上 記 一 般 式 (I) で 表 さ れ る モ ル ヒ ナ ン 誘 導 体 又 は そ の 薬 理 学 的 に 許 容 さ れ る 酸 付 加 塩 は 、 オ ピ オ イ ド 受 容 体 に 対 し て 高 い 親 和 性 を 有 す る と 共 に 優 れ た 受 容 体 ア ゴ ニ ス ト 作 用 を 有 す る こ と が 明 ら か に な っ た。

従 っ て 、 上 記 一 般 式 (I) で 表 さ れ る モ ル ヒ ナ ン 誘 導 体 又 は そ の 薬 理 学 的 に 許 容 さ れ る 酸 付 加 塩 は 、 急 性 痛 及 び 慢 性 疼 痛 を 伴 う 疾 患 に お け る 疼 痛 治 療 、 関 節 リ ウ マ チ 、 変 形 性 関 節 炎 、 骨 腫 瘍 等 の 強 い 痛 み を 伴 う 癌 性 疼 痛 、 糖 尿 病 性 神 經 障 害 性 疼 痛 、 帯 状 疱 疹 後 神 經 痛 、 内 臓 の 痛 み 等 の 予 防 及 び 治 療 剤 と し て 用 い る こ と が 可 能 である。

30

ま た 、 上 記 一 般 式 (I) で 表 さ れ る モ ル ヒ ナ ン 誘 導 体 又 は そ の 薬 理 学 的 に 許 容 さ れ る 酸 付 加 塩 は 、 う つ 病 や パ ニ ッ ク 障 害 、 不 安 障 害 、 ス ト レ ス 障 害 (P T S D 、 急 性 ス ト レ ス 障 害) 等 の 不 安 を 伴 う 精 神 疾 患 の 治 療 薬 と し て 、 尿 失 禁 、 心 筋 虚 血 、 高 血 圧 、 パ ー キ ン ソ ン 病 そ の 他 の 運 動 機 能 障 害 の 予 防 及 び 治 療 剤 と し て 用 い る こ と が 可 能 である。

上 記 一 般 式 (I) で 表 さ れ る モ ル ヒ ナ ン 誘 導 体 又 は そ の 薬 理 学 的 に 許 容 さ れ る 酸 付 加 塩 は 、 ヒ ト に 対 し て 経 口 投 与 又 は 非 経 口 投 与 の よ う な 適 当 な 投 与 方 法 に よ り 投 与 す る こ と が 可 能 である。また、他の鎮痛剤と併用することも可能である。

製 剤 化 す る た め に は 、 製 剤 の 技 術 分 野 に お け る 通 常 の 方 法 で 錠 剤 、 顆 粒 剤 、 散 剤 、 カ プ セ ル 剤 、 懸 濁 剤 、 注 射 剤 、 坐 薬 等 の 剤 型 に 製 造 す る こ と が 可 能 である。

40

こ れ ら の 調 製 に は 、 例 え ば 錠 剤 の 場 合 、 通 常 の 賦 形 剤 、 崩 壊 剤 、 結 合 剤 、 滑 沢 剤 、 色 素 等 が 用 い ら れ る。ここで、賦形剤としては、乳糖、D - マンニトール、結晶セルロース、ブドウ糖などが、崩壊剤としては、デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム (C M C - C a) 等 が 、 滑 沢 剤 と し て は 、 ス テ ア リ ン 酸 マ グ ネ シ ウ ム 、 タ ル ク 等 が 、 結 合 剤 と し て は 、 ヒ ド ロ キ シ プ ロ ピ ル セ ル ロ ー ス (H P C) 、 ゼ ラ チ ン 、 ポ リ ビ ニ ル ピ ロ リ ド ン (P V P) 等 が 挙 げ ら れ る。注射剤の調製には溶剤、安定化剤、溶解補助剤、懸濁剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤などが用いられる。

投 与 量 は 、 通 常 成 人 に お い て は 、 有 効 成 分 で 有 る 上 記 一 般 式 (I) で 表 さ れ る モ ル ヒ ナ ン 誘 導 体 又 は そ の 薬 理 学 的 に 許 容 さ れ る 酸 付 加 塩 を 、 注 射 剤 に お い て は 、 0 . 1 μ g ~ 1

50

g / 日、好ましくは 0.001 ~ 200 mg / 日、経口投与においては、1 μg ~ 10 g / 日、好ましくは 0.01 ~ 2000 mg / 日投与されるが、年齢、症状等により増減することができる。

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

【実施例】

【0035】

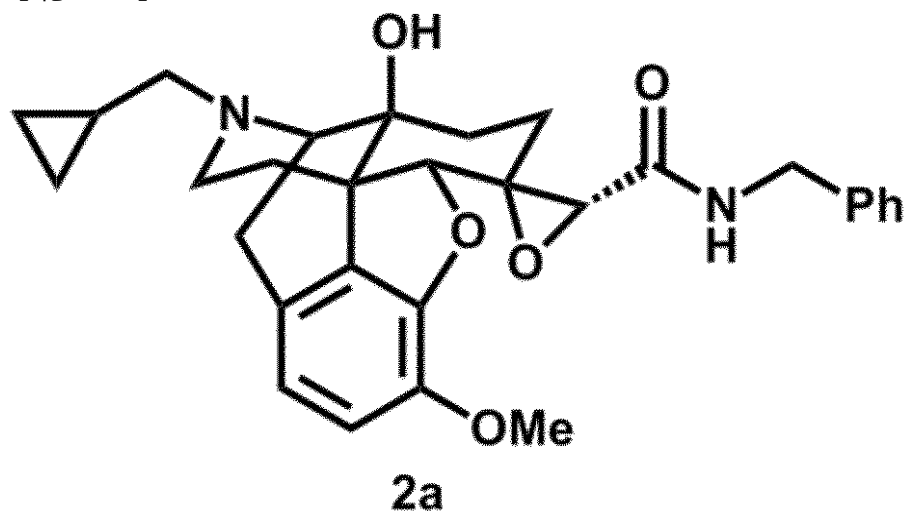
(参考例1)

(5R, 6S, 6'R, 9R, 13S, 14S) - N - ベンジル - 17 - (シクロプロピルメチル) - 4, 5 - エポキシ - 6, 6' - エポキシ - 14 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 6 - メチルモルヒナン - 6' - カルボキサミド (2a) の合成

10

【0036】

【化13】



20

【0037】

アルゴン雰囲気下、ベンジルアミン (4.4 mL, 40 mmol) を THF (100 mL) に溶解し、-78 °C に冷却後 n - ブチルリチウム・ヘキサン溶液 (1.65 mol / L, 24.2 mL, 40 mmol) をゆっくりと加え、15分攪拌した。その後、(5R, 6S, 6'R, 9R, 13S, 14S) - 17 - (シクロプロピルメチル) - 4, 5 - エポキシ - 6, 6' - エポキシ - 14 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 6 - メチルモルヒナン - 6' - カルボン酸エチル [1a: Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010, 20, 121 に記載の化合物] (4.42 g, 10 mmol) の THF (50 mL) 溶液を15分かけて滴下し、1時間攪拌した。反応液を氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、白色アモルファスとして表題化合物 2a (4.97 g, 99%) を得た。

30

40

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 0.05 - 0.22 (m, 2H), 0.43 - 0.62 (m, 2H), 0.83 - 0.95 (m, 1H), 1.26 - 1.36 (m, 1H), 1.41 - 1.66 (m, 3H), 2.12 (dt, J = 3.6, 12.0 Hz, 1H), 2.20 - 2.43 (m, 4H), 2.53 - 2.71 (m, 2H), 3.04 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.31 - 4.46 (m, 2H), 4.75 (s, 1H), 5.15 (br s, 1H), 6.37 - 6.53 (m, 1H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 - 7.34 (m, 5H).

50

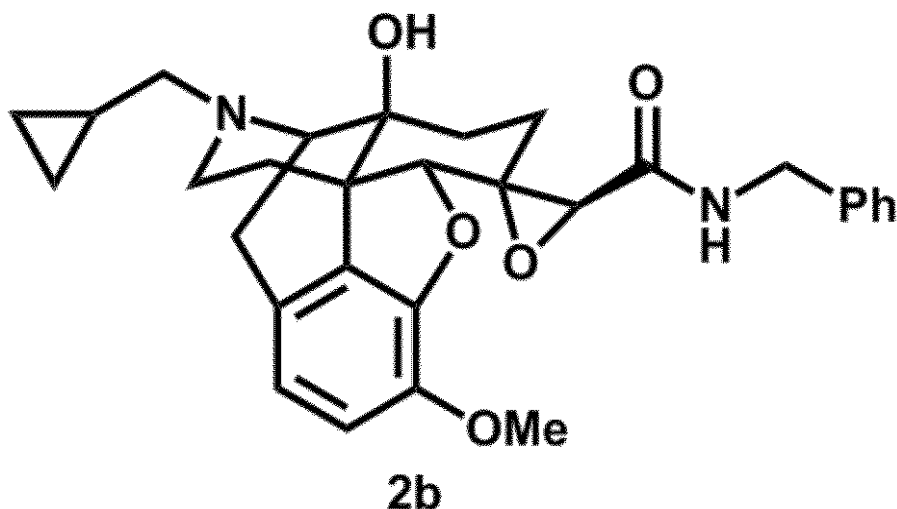
【0038】

(参考例2)

(5R, 6S, 6'S, 9R, 13S, 14S) - N - ベンジル - 17 - (シクロプロピルメチル) - 4, 5 - エポキシ - 6, 6' - エポキシ - 14 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 6 - メチルモルヒナン - 6' - カルボキサミド (2b) の合成

【0039】

【化14】



10

20

【0040】

アルゴン雰囲気下、ベンジルアミン (4.4 mL, 40 mmol) を THF (100 mL) に溶解し、-78 °C に冷却後 n - ブチルリチウム・ヘキサン溶液 (1.65 mol/L, 24.2 mL, 40 mmol) をゆっくりと加え、15分攪拌した。その後、(5R, 6S, 6'S, 9R, 13S, 14S) - 17 - (シクロプロピルメチル) - 4, 5 - エポキシ - 6, 6' - エポキシ - 14 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 6 - メチルモルヒナン - 6' - カルボン酸エチル [化合物 1b: Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010, 20, 121 に記載の化合物] (4.42 g, 10 mmol) の THF (50 mL) 溶液を 15 分かけて滴下し、1時間攪拌した。反応液を氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせ飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製、酢酸エチルで再結晶し白色結晶として表題化合物 2b (4.01 g, 80%) を得た。

30

40

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 0.06 - 0.22 (m, 2H), 0.44 - 0.60 (m, 2H), 0.74 - 0.94 (m, 1H), 1.14 (dt, J = 3.6, 14.4 Hz, 1H), 1.44 - 1.62 (m, 3H), 2.08 - 2.30 (m, 2H), 2.30 - 2.42 (m, 2H), 2.44 - 2.70 (m, 3H), 3.04 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 4.24 (dd, J = 4.2, 15.0 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.87 (dd, J = 5.1, 15.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.22 - 7.41 (m, 5H).

【0041】

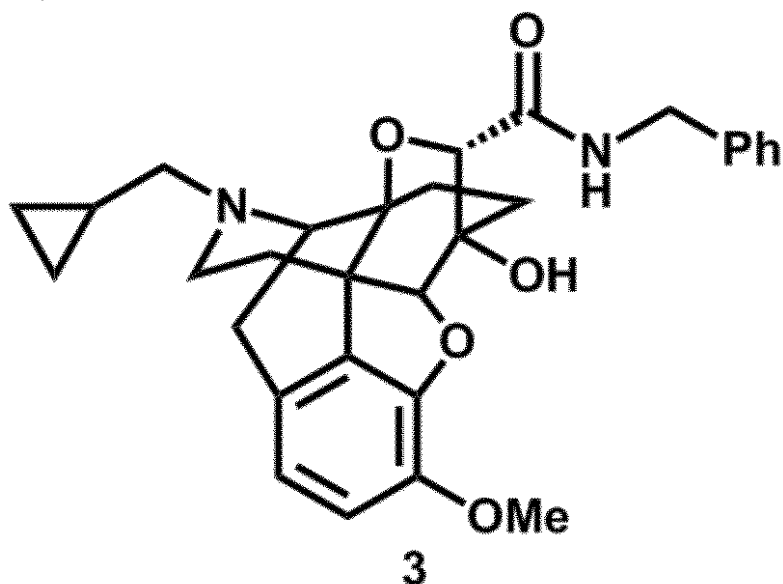
(参考例3)

(5R, 6S, 7S, 9R, 13S, 14S) - N - ベンジル - 17 - (シクロプロピルメチル) - 4, 5 - エポキシ - 6 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 8 - オキサ - 6, 14 - エタノルモルヒナン - 7 - カルボキサミド (3) の合成

【0042】

50

【化15】



10

【0043】

アルゴン雰囲気下、60%水素化ナトリウム(2.54g, 64mmol)を無水ヘキサンで洗浄し、THF(50mL)に懸濁し、参考例1で得られた化合物2a(2.54g, 5.1mmol)のTHF(50mL)溶液を加え還流下30分間攪拌した。反応液を氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、白色アモルファスとして表題化合物3(2.11g, 83%)を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): 0.05 - 0.18 (m, 2H), 0.42 - 0.64 (m, 2H), 0.79 - 1.06 (m, 2H), 1.31 - 1.53 (m, 2H), 1.66 - 1.91 (m, 2H), 2.12 (dd, $J = 8.1, 12.6$ Hz, 1H), 2.18 - 2.35 (m, 2H), 2.41 (dt, $J = 3.6, 12.6$ Hz, 1H), 2.66 - 2.82 (m, 2H), 3.20 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.28 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J = 5.7, 14.7$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J = 6.6, 14.7$ Hz, 1H), 5.49 (br s, 1H), 6.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.23 - 7.38 (m, 5H), 7.51 - 7.73 (m, 1H).

30

【0044】

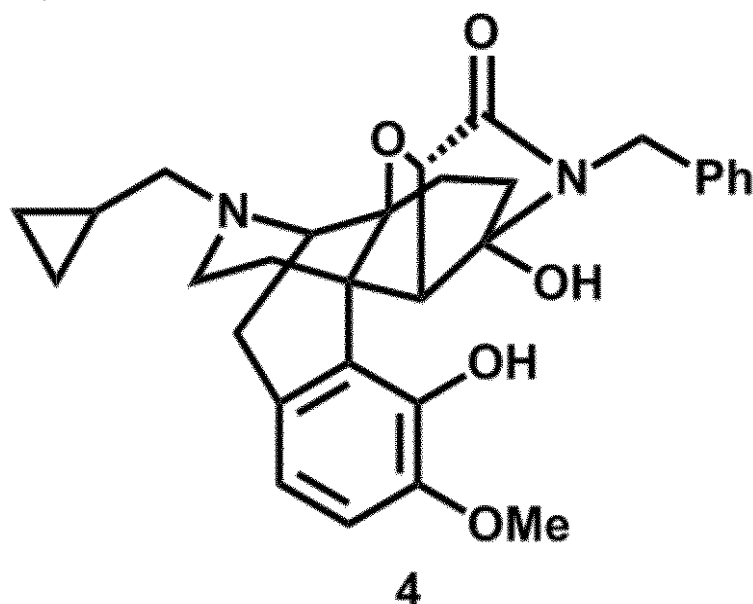
(参考例4)

(1S, 3aS, 5aS, 6R, 11bR, 11cR) - 3 - ベンジル - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3a, 11 - ジヒドロキシ - 10 - メトキシ - 1, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c - オクタヒドロ - 2H - 6, 11b - (イミノエタノ) - 1, 5a - エポキシナフト[1, 2-e]インドール - 2 - オン(4)の合成

40

【0045】

【化 16】



10

【0046】

アルゴン雰囲気下、60%水素化ナトリウム(4.31g, 110mmol)を無水ヘキサンで洗浄し、シクロペンチルメチルエーテル(30mL)に懸濁し、参考例1で得られた化合物2a(4.32g, 8.6mmol)のシクロペンチルメチルエーテル(20mL)溶液を加え還流下3時間攪拌した。反応液を氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物をメタノールで再結晶し白色結晶として表題化合物4(3.51g, 81%)を得た。

20

30

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 0.02 - 0.14 (m, 2H), 0.40 - 0.58 (m, 2H), 0.87 - 1.00 (m, 2H), 1.32 - 1.42 (m, 3H), 1.63 (dd, $J = 7.8, 4.4$ Hz, 1H), 1.91 (dt, $J = 4.8, 12.6$ Hz, 1H), 2.10 (dt, $J = 3.0, 12.3$ Hz, 1H), 2.25 (dd, $J = 7.5, 2.6$ Hz, 1H), 2.63 (dt, $J = 3.6, 11.4$ Hz, 2H), 2.86 (dd, $J = 6.3, 18.6$ Hz, 1H), 3.09 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.40 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.13 - 7.30 (m, 3H), 7.41 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H).

【0047】

(参考例5)

(1S, 3aS, 5aS, 6R, 11bR, 11cR) - 3 - ベンジル - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3a, 11 - ジヒドロキシ - 10 - メトキシ - 1, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c - オクタヒドロ - 2H - 6, 11b - (イミノエタノ) - 1, 5a - エポキシナフト[1, 2 - e]インドール - 2 - オン(4)の合成

40

アルゴン雰囲気下、参考例2で得られた化合物2b(101mg, 0.20mmol)をt-ブチルアルコール(2mL)に溶解し、カリウムt-ブトキシド(224mg, 2.0mmol)を加え、1時間還流した。反応液に氷冷下、2M塩酸水溶液を加え酸性とした後、クロロホルム、炭酸カリウムを加え水層をpH=11とした。蒸留水を加えた後クロロホルムで3回抽出した。有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、無色油状物として

50

表題化合物 4 (89.4 mg , 89%) を得た。

【 0048 】

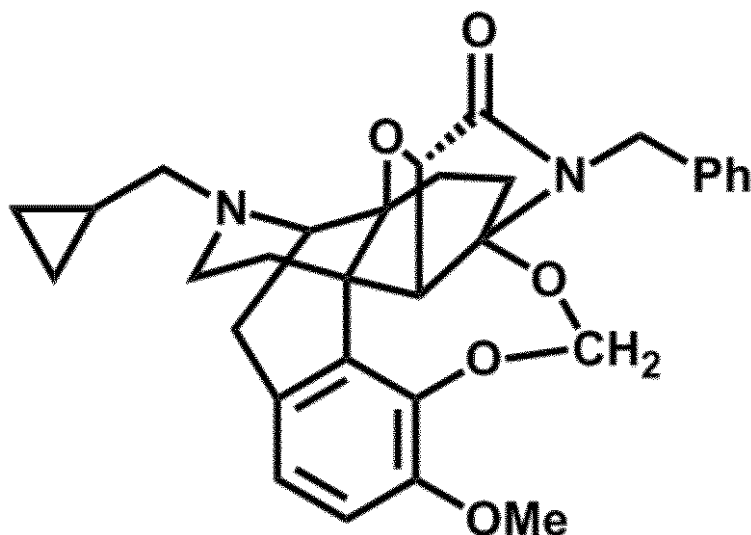
(実施例 1)

(4 b R , 8 R , 8 a S , 9 a S , 11 a S , 11 b R) - 11 - ベンジル - 7 - (シクロプロピルメチル) - 1 - メトキシ - 5 , 6 , 7 , 8 , 9 a , 11 b - ヘキサヒドロ - 8 a , 11 a - エタノ - 4 , 8 - メタノ - 9 , 12 , 14 - トリオキサ - 7 , 11 - ジアザベンゾ [a] ベンゾ [4 , 5] シクロオクタ [1 , 2 , 3 - g h] ペンタレン - 10 (1 H) - オン (5) の合成

【 0049 】

【 化 17 】

10



20

5

【 0050 】

アルゴン雰囲気下、参考例 4 で得られた化合物 4 (25.1 mg , 0.050 mmol) を DMF (100 mL) に溶解し、炭酸カリウム (2.07 g , 15 mmol)、ジプロモメタン (520 μL , 7.2 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮、トルエン共沸し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層をあわせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗成生物を分取 TLC により精製し、無色油状物として表題化合物 5 (7.6 mg , 30%) を得た。

30

^1H NMR (300 MHz , CDCl_3) 0.06 - 0.19 (m , 2 H) , 0.44 - 0.63 (m , 2 H) , 0.90 - 1.12 (m , 2 H) , 1.27 - 1.41 (m , 2 H) , 1.46 - 1.65 (m , 2 H) , 1.93 (dt , $J = 5.4 , 12.9$ Hz , 1 H) , 2.22 - 2.40 (m , 2 H) , 2.68 - 2.86 (m , 3 H) , 3.18 - 3.35 (m , 1 H) , 3.51 (d , $J = 6.0$ Hz , 1 H) , 3.73 - 3.81 (m , 1 H) , 3.83 (s , 3 H) , 4.35 (d , $J = 14.7$ Hz , 1 H) , 4.46 (d , $J = 14.7$ Hz , 1 H) , 4.75 (d , $J = 6.0$ Hz , 1 H) , 4.81 (d , $J = 7.2$ Hz , 1 H) , 5.74 (d , $J = 7.2$ Hz , 1 H) , 6.82 (d , $J = 8.4$ Hz , 1 H) , 6.94 (d , $J = 8.7$ Hz , 1 H) , 7.16 - 7.30 (m , 3 H) , 7.34 - 7.44 (m , 2 H) .

40

【 0051 】

(実施例 2)

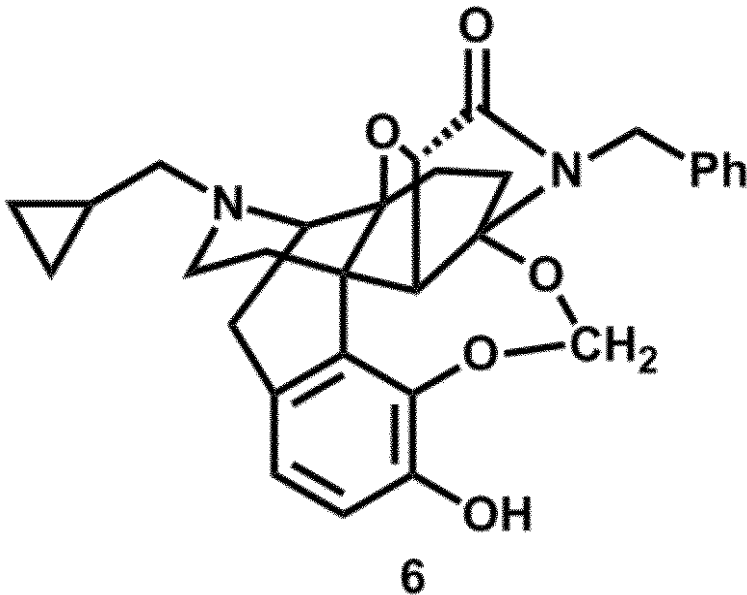
(4 b R , 8 R , 8 a S , 9 a S , 11 a S , 11 b R) - 11 - ベンジル - 7 - (シクロプロピルメチル) - 1 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 , 9 a , 11 b - ヘキサヒドロ - 8 a , 11 a - エタノ - 4 , 8 - メタノ - 9 , 12 , 14 - トリオキサ - 7 , 11 - ジアザベンゾ [a] ベンゾ [4 , 5] シクロオクタ [1 , 2 , 3 - g h] ペンタレン - 10 (

50

11H) - オン (6) の合成

【0052】

【化18】



10

【0053】

20

アルゴン雰囲気下、実施例1で得られた化合物5 (103 mg, 0.20 mmol) をジクロロメタン (7 mL) に溶解し、氷冷下、三臭化ホウ素・ジクロロメタン溶液 (1.0 mol/L, 1.0 mL, 1.0 mmol) を加え室温で30分撹拌した。その後、氷冷下飽和炭酸カリウム水溶液 (7 mL) を加え室温で1時間撹拌した。さらに、氷冷下1.2 Mアンモニア水 (7 mL) を加え室温で1時間撹拌した。蒸留水を加え、クロロホルムで3回抽出し、有機層をあわせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、無色油状物として表題化合物6 (89.4 mg, 85%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 0.03 - 0.20 (m, 2H), 0.41 - 0.62 (m, 2H), 0.86 - 1.16 (m, 2H), 1.21 - 1.72 (m, 4H), 1.89 (dt, $J = 5.4, 12.9$ Hz, 1H), 2.20 - 2.40 (m, 2H), 2.58 - 2.83 (m, 3H), 3.23 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.13 - 7.29 (m, 3H), 7.38 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H).

30

【0054】

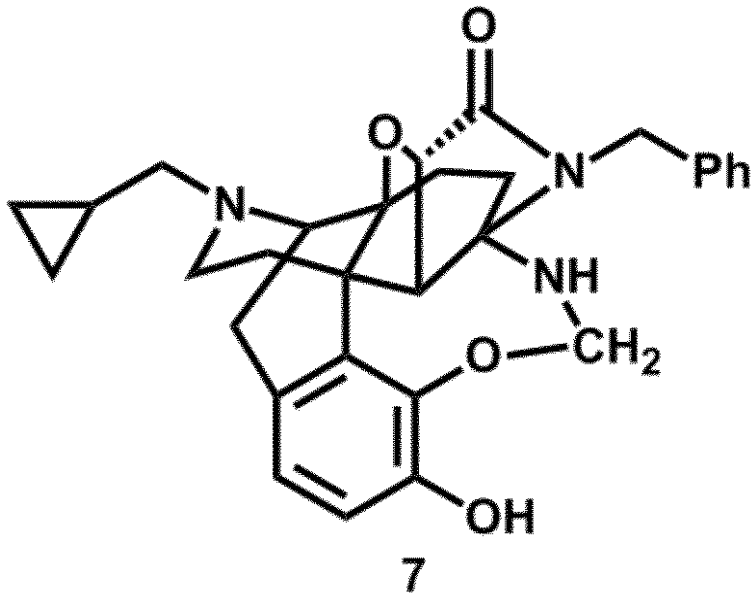
40

(実施例3)

(4bR, 8R, 8aS, 9aS, 11aR, 11bR) - 11 - ベンジル - 7 - (シクロプロピルメチル) - 1 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8, 9a, 11b - ヘキサヒドロ - 8a, 11a - エタノ - 4, 8 - メタノ - 9, 14 - ジオキサ - 7, 11, 12 - トリアザベンゾ [a] ベンゾ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3 - gh] ペンタレン - 10 (11H) - オン (7) の合成

【0055】

【化 19】



10

【0056】

アルゴン雰囲気下、実施例1で得られた化合物5 (154 mg, 0.30 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、氷冷下、三臭化ホウ素・ジクロロメタン溶液 (1.00 mol/L, 1.5 mL, 1.5 mmol) を加え室温で30分撹拌した。その後、氷冷下6 M アンモニア水 (10 mL) を加え室温で1時間撹拌した。蒸留水 (10 mL) を加え、クロロホルムで3回抽出し、有機層をあわせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗成生物を分取 TLC にて精製し、無色油状物として化合物6 (58.0 mg, 39%) および表題化合物7 (64.7 mg, 43%) を得た。

20

化合物7：

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.02 - 0.14 (m, 2H), 0.41 - 0.59 (m, 2H), 0.85 - 1.02 (m, 1H), 1.06 - 1.19 (m, 1H), 1.23 - 1.74 (m, 4H), 1.80 - 1.97 (m, 1H), 2.17 - 2.32 (m, 2H), 2.59 (dd, $J = 5.4, 12.6$ Hz, 1H), 2.61 - 2.78 (m, 2H), 3.18 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.33 - 4.48 (m, 2H), 4.63 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.72 - 6.81 (m, 2H), 7.09 - 7.26 (m, 3H), 7.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H).

30

【0057】

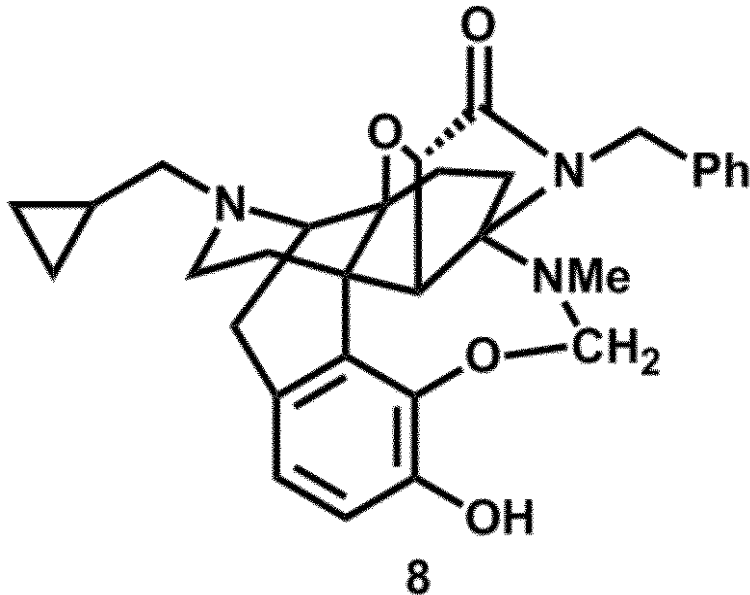
(実施例4)

(4bR, 8R, 8aS, 9aS, 11aR, 11bR) - 11 - ベンジル - 7 - (シクロプロピルメチル) - 1 - ヒドロキシ - 12 - メチル - 5, 6, 7, 8, 9a, 11b - ヘキサヒドロ - 8a, 11a - エタノ - 4, 8 - メタノ - 9, 14 - ジオキサ - 7, 11, 12 - トリアザベンゾ [a] ベンゾ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3 - gh] ペンタレン - 10 (11H) - オン (8) の合成

40

【0058】

【化 20】



10

【0059】

アルゴン雰囲気下、実施例1で得られた化合物5 (83.4 mg, 0.16 mmol) をジクロロメタン (3 mL) に溶解し、氷冷下、三臭化ホウ素・ジクロロメタン溶液 (1.00 mol/L, 0.9 mL, 0.9 mmol) を加え室温で30分撹拌した。その後、氷冷下33%メチルアミン・エタノール溶液 (3 mL) を加え室温で3時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、蒸留水を加えた。クロロホルムで3回抽出し、有機層をあわせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗成生物を分取TLCにて精製し、無色油状物として化合物6 (41.5 mg, 51%) および表題化合物8 (29.4 mg, 35%) を得た。

20

化合物8：

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 0.08 - 0.18 (m, 2H), 0.45 - 0.64 (m, 2H), 0.83 - 0.97 (m, 1H), 1.16 (dd, $J = 4.2, 14.1$ Hz, 1H), 1.23 - 1.76 (m, 4H), 1.94 (dt, $J = 5.4, 12.9$ Hz, 1H), 2.15 (dd, $J = 8.1, 12.6$ Hz, 1H), 2.27 (dt, $J = 3.6, 12.3$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J = 4.8, 12.3$ Hz, 1H), 2.67 - 2.84 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.20 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.08 - 7.25 (m, 3H), 7.36 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H).

30

40

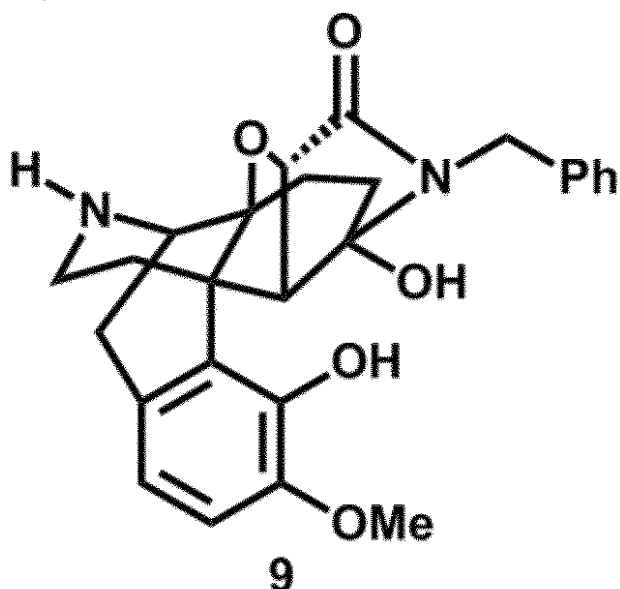
【0060】

(参考例6)

(1S, 3aS, 5aS, 6R, 11bR, 11cR) - 3 - ベンジル - 3a, 11 - ジヒドロキシ - 10 - メトキシ - 1, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c - オクタヒドロ - 2H - 6, 11b - (イミノエタノ) - 1, 5a - エポキシナフト[1, 2 - e]インドール - 2 - オン(9)の合成

【0061】

【化 2 1】



10

【0062】

アルゴン雰囲気下、参考例 4 で得られた化合物 4 (787 mg, 1.6 mmol) を 1, 1, 2, 2 - テトラクロロエタン (30 mL) に溶解し、炭酸カリウム (865 mg, 6.3 mmol)、クロロギ酸 2, 2, 2 - トリクロロエチル (630 μ L, 4.7 mmol) を加え 150 で 5 時間攪拌した。反応液を蒸留水にあげクロロホルムで 3 回抽出し、有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物からシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて過剰の試薬を除いた。得られた粗生成物を酢酸 (30 mL) に溶解し、亜鉛 (3.1 g, 47 mmol) を加え室温で 17 時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、濃縮、トルエン共沸した。その後、蒸留水を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、白色固体として表題化合物 9 (563 mg, 80%) を得た。

20

30

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.88 - 1.03 (m, 1H), 1.22 - 1.44 (m, 3H), 1.46 - 1.66 (m, 2H), 2.53 - 2.76 (m, 2H), 3.05 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 3.25 - 3.45 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.37 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 - 7.29 (m, 3H), 7.41 (d, J = 6.6 Hz, 2H).

【0063】

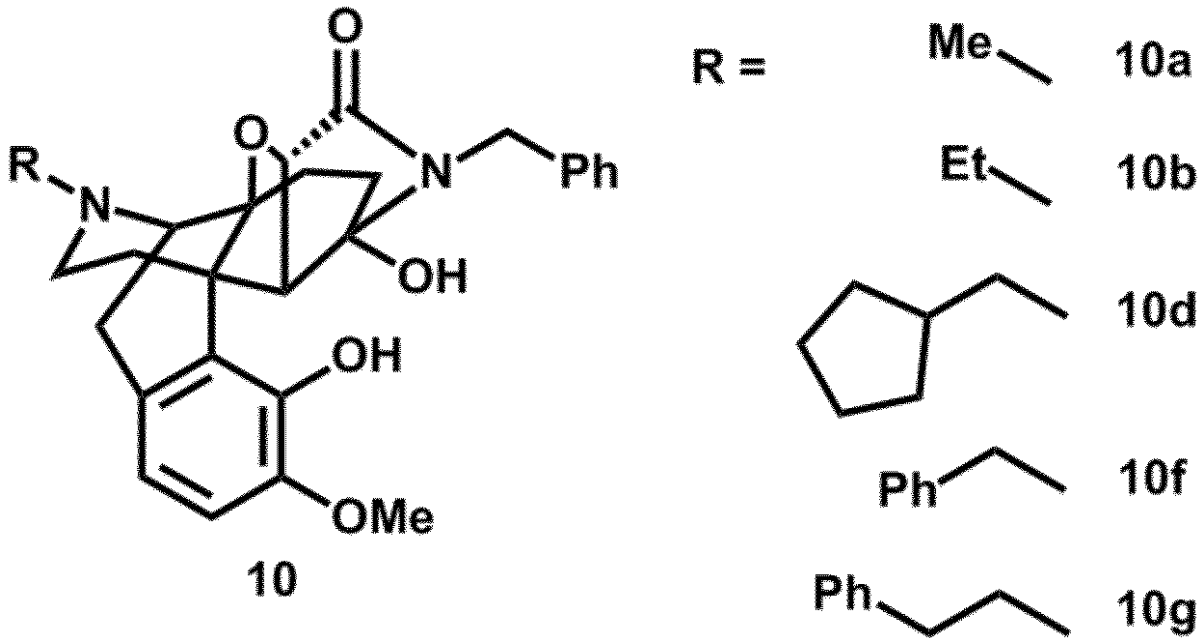
(参考例 7)

(1S, 3aS, 5aS, 6R, 11bR, 11cR) - 3 - ベンジル - 14 - (シクロペンチルメチル) - 3a, 11 - ジヒドロキシ - 10 - メトキシ - 1, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c - オクタヒドロ - 2H - 6, 11b - (イミノエタノ) - 1, 5a - エポキシナフト [1, 2 - e] インドール - 2 - オン (10d) の合成

40

【0064】

【化 2 2】



10

【0065】

アルゴン雰囲気下、参考例 6 で得られた化合物 9 (224 mg, 0.50 mmol) を 1, 2 - ジクロロエタン (30 mL) に溶解し、シクロペンタンカルボアルデヒド (213 μ L, 2.0 mmol)、酢酸 (240 μ L, 4.0 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に氷冷下 12 M アンモニア水を加え室温で 30 分攪拌し、蒸留水を加えクロロホルムで 3 回抽出した。有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、白色アモルファスとして表題化合物 10 d (258 mg, 97%) を得た。

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.82 - 0.97 (m, 1H), 1.13 - 1.62 (m, 10H), 1.66 - 1.80 (m, 2H), 1.87 (dt, J = 5.1, 12.6 Hz, 1H), 1.91 - 2.09 (m, 1H), 2.16 (dt, J = 3.3, 12.6 Hz, 1H), 2.41 - 2.54 (m, 3H), 2.91 (dd, J = 6.3, 18.3 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.38 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.685 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.694 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 - 7.29 (m, 3H), 7.36 - 7.44 (m, 2H).

30

【0066】

(参考例 8 - 11)

(1S, 3aS, 5aS, 6R, 11bR, 11cR) - 3 - ベンジル - 3a, 11 - ジヒドロキシ - 10 - メトキシ - 14 - メチル - 1, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c - オクタヒドロ - 2H - 6, 11b - (イミノエタノ) - 1, 5a - エポキシナフト [1, 2 - e] インドール - 2 - オン (10a)、(1S, 3aS, 5aS, 6R, 11bR, 11cR) - 3 - ベンジル - 14 - エチル - 3a, 11 - ジヒドロキシ - 10 - メトキシ - 1, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c - オクタヒドロ - 2H - 6, 11b - (イミノエタノ) - 1, 5a - エポキシナフト [1, 2 - e] インドール - 2 - オン (10b)、(1S, 3aS, 5aS, 6R, 11bR, 11cR) - 3, 14 - ジベンジル - 3a, 11 - ジヒドロキシ - 10 - メトキシ - 1, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c - オクタヒドロ - 2H - 6, 11b - (イミノエタノ) - 1, 5a - エポキシナフト [1, 2 - e] インドール - 2 - オン (10f)、および (1S, 3aS, 5aS, 6R, 11bR,

40

50

11cR) - 3 - ベンジル - 3a, 11 - ジヒドロキシ - 10 - メトキシ - 14 - (2 - フェネチル) - 1, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c - オクタヒドロ - 2H - 6, 11b - (イミノエタノ) - 1, 5a - エポキシナフト[1, 2 - e]インドール - 2 - オン (10g) の合成

参考例 7 の方法に従い、シクロペンタンカルボアルデヒドの代わりに、パラホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、ベンズアルデヒド、および 2 - フェニルアセトアルデヒドを用い、表題化合物 10a (定量的)、10b (99%)、10f (91%)、および 10g (74%) を得た。

10

化合物 10a :

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.84 - 1.02 (m, 1H), 1.31 - 1.47 (m, 3H), 1.55 - 1.66 (m, 1H), 1.87 (dt, J = 5.1, 12.6 Hz, 1H), 2.13 (dt, J = 3.3, 12.3 Hz, 1H), 2.34 - 2.49 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.86 (dd, J = 6.3, 18.6 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 18.9 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.38 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.64 - 6.74 (m, 2H), 7.12 - 7.26 (m, 3H), 7.40 (d, J = 6.6 Hz, 2H).

20

化合物 10b :

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.84 - 1.02 (m, 1H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.32 - 1.47 (m, 3H), 1.56 - 1.76 (m, 1H), 1.89 (dt, J = 5.1, 12.3 Hz, 1H), 2.10 (dt, J = 3.3, 12.3 Hz, 1H), 2.46 - 2.68 (m, 3H), 2.85 (dd, J = 6.3, 18.6 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.39 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 - 7.27 (m, 3H), 7.37 - 7.44 (m, 2H).

30

化合物 10f :

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.82 - 0.98 (m, 1H), 1.25 - 1.42 (m, 3H), 1.48 - 1.60 (m, 1H), 1.90 (dt, J = 5.4, 12.6 Hz, 1H), 2.25 (dt, J = 3.3, 12.3 Hz, 1H), 2.45 (dt, J = 4.5, 12.6 Hz, 1H), 2.92 (dt, J = 6.6, 18.6 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.34 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.38 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 7.13 - 7.34 (m, 6H), 7.35 - 7.44 (m, 4H).

40

化合物 10g :

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.84 - 1.00 (m, 1H), 1.33 - 1.49 (m, 3H), 1.62 (dd, J = 7.8, 14.4 Hz, 1H), 1.92 (dt, J = 5.1, 12.6 Hz, 1H), 2.19 (dt, J = 3.3, 12.3 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 4.2, 12.3 Hz, 1H), 2.68 - 2.86 (m, 4H), 2.91 (dd, J = 6.3, 18.6 Hz, 1H), 3.1

50

6 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.41 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.64 - 6.75 (m, 2H), 7.14 - 7.32 (m, 8H), 7.38 - 7.45 (m, 2H).

【0067】

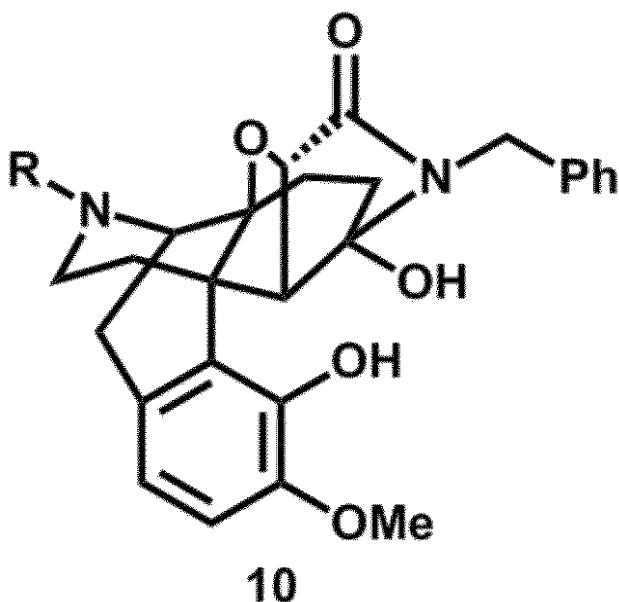
(参考例12)

(1S, 3aS, 5aS, 6R, 11bR, 11cR) - 14 - アリル - 3 - ベンジル - 3a, 11 - ジヒドロキシ - 10 - メトキシ - 1, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c - オクタヒドロ - 2H - 6, 11b - (イミノエタノ) - 1, 5a - エポキシナフト[1, 2 - e]インドール - 2 - オン(10e)の合成

10

【0068】

【化23】



20



【0069】

30

アルゴン雰囲気下、参考例6で得られた化合物9(224mg, 0.50mmol)をDMF(5mL)に溶解し、炭酸水素ナトリウム(84.0mg, 1.0mmol)、臭化アリル(64.9μL, 0.75mmol)を加え室温で1時間攪拌した。反応液を蒸留水にあげ、クロロホルムで3回抽出した。有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、白色アモルファスとして表題化合物10e(225mg, 92%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl₃): 0.83 - 1.00 (m, 1H), 1.31 - 1.46 (m, 3H), 1.54 - 1.66 (m, 1H), 1.89 (dt, J = 5.1, 12.6 Hz, 1H), 2.12 (dt, J = 3.3, 12.3 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 5.2, 12.3 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 6.3, 18.6 Hz, 1H), 3.07 - 3.27 (m, 3H), 3.30 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.40 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 1.5, 10.2 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 1.5, 17.4 Hz, 1H), 5.84 - 6.00 (m, 1H), 6.66 - 6.74 (m, 2H), 7.14 - 7.29 (m, 3H), 7.37 - 7.44 (m, 2H).

40

【0070】

(参考例13)

50

(1S, 3aS, 5aS, 6R, 11bR, 11cR) - 3 - ベンジル - 3a, 11 - ジヒドロキシ - 14 - イソブチル - 10 - メトキシ - 1, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c - オクタヒドロ - 2H - 6, 11b - (イミノエタノ) - 1, 5a - エポキシナフト[1, 2 - e]インドール - 2 - オン(10c)の合成

参考例12の方法に従い、臭化アリルの代わりに臭化イソブチルを用い、表題化合物10c(48%)を得た。

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 0.82 - 0.98(m, 1H), 0.88(d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.89(d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.24 - 1.41(m, 3H), 1.50 - 1.80(m, 2H), 1.86(dt, J = 5.1, 12.6 Hz, 1H), 2.15 - 2.49(m, 4H), 2.95(dd, J = 6.0, 18.3 Hz, 1H), 3.12(d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.24 - 3.32(m, 1H), 3.30(d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 4.36(d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.58(d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.66(d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.68(d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.69(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 - 7.27(m, 3H), 7.36 - 7.43(m, 2H).

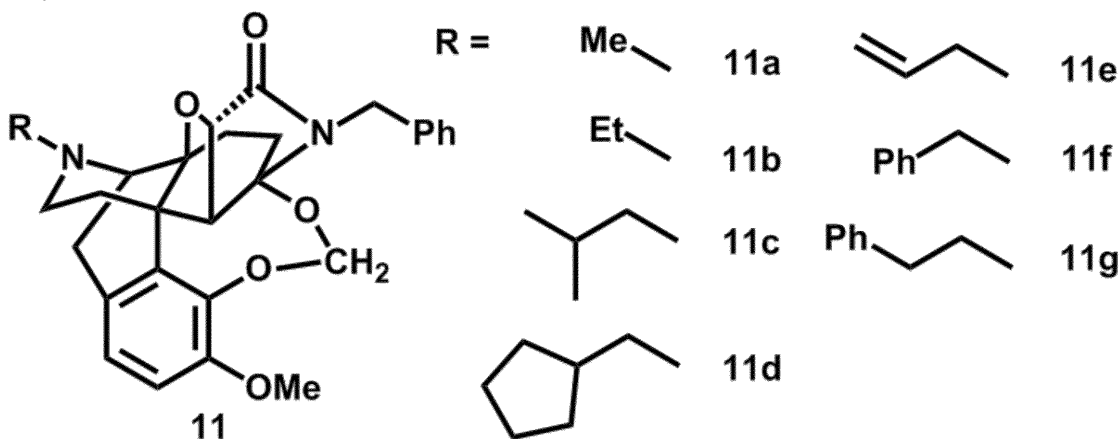
【0071】

(実施例5)

(4bR, 8R, 8aS, 9aS, 11aS, 11bR) - 11 - ベンジル - 7 - (シクロペンチルメチル) - 1 - メトキシ - 5, 6, 7, 8, 9a, 11b - ヘキサヒドロ - 8a, 11a - エタノ - 4, 8 - メタノ - 9, 12, 14 - トリオキサ - 7, 11 - ジアザベンゾ[a]ベンゾ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3 - gh]ペンタレン - 10(11H) - オン(11d)の合成

【0072】

【化24】



【0073】

アルゴン雰囲気下、ブromoklorometan(6.67mL, 100mmol)をDMF(200mL)に溶解し、炭酸カリウム(27.6g, 200mmol)を加え攪拌した。その後室温で参考例7で得られた化合物10d(106mg, 0.2mmol)のDMF(10mL)溶液を12時間ごとに5回に分けて加え(2mL x 5)、さらに12時間攪拌した。反応液を蒸留水にあげ、クロロホルムで3回抽出した。有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物を分取TLCにて精製し、白色アモルファスして表題化合物11d(106mg, 98%)を得た。

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 0.94 - 1.07(m, 1H), 1.15 - 1.83(m, 12H), 1.87(dt, J = 5.4, 12.9 Hz, 1H)

, 2.04 (sept, J = 7.5 Hz, 1H), 2.28 - 2.59 (m, 4H), 2.80 (dd, J = 6.6, 18.6 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.33 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 - 7.31 (m, 3H), 7.33 - 7.42 (m, 2H).

【0074】

(実施例6-11)

10

(4bR, 8R, 8aS, 9aS, 11aS, 11bR) - 11 - ベンジル - 7 - メチル - 1 - メトキシ - 5, 6, 7, 8, 9a, 11b - ヘキサヒドロ - 8a, 11a - エタノ - 4, 8 - メタノ - 9, 12, 14 - トリオキサ - 7, 11 - ジアザベンゾ [a] ベンゾ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3 - gh] ペンタレン - 10 (11H) - オン (11a)、(4bR, 8R, 8aS, 9aS, 11aS, 11bR) - 11 - ベンジル - 7 - エチル - 1 - メトキシ - 5, 6, 7, 8, 9a, 11b - ヘキサヒドロ - 8a, 11a - エタノ - 4, 8 - メタノ - 9, 12, 14 - トリオキサ - 7, 11 - ジアザベンゾ [a] ベンゾ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3 - gh] ペンタレン - 10 (11H) - オン (11b)、(4bR, 8R, 8aS, 9aS, 11aS, 11bR) - 11 - ベンジル - 7 - イソブチル - 1 - メトキシ - 5, 6, 7, 8, 9a, 11b - ヘキサヒドロ - 8a, 11a - エタノ - 4, 8 - メタノ - 9, 12, 14 - トリオキサ - 7, 11 - ジアザベンゾ [a] ベンゾ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3 - gh] ペンタレン - 10 (11H) - オン (11c)、(4bR, 8R, 8aS, 9aS, 11aS, 11bR) - 7 - アリル - 11 - ベンジル - 1 - メトキシ - 5, 6, 7, 8, 9a, 11b - ヘキサヒドロ - 8a, 11a - エタノ - 4, 8 - メタノ - 9, 12, 14 - トリオキサ - 7, 11 - ジアザベンゾ [a] ベンゾ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3 - gh] ペンタレン - 10 (11H) - オン (11e)、(4bR, 8R, 8aS, 9aS, 11aS, 11bR) - 7, 11 - ジベンジル - 1 - メトキシ - 5, 6, 7, 8, 9a, 11b - ヘキサヒドロ - 8a, 11a - エタノ - 4, 8 - メタノ - 9, 12, 14 - トリオキサ - 7, 11 - ジアザベンゾ [a] ベンゾ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3 - gh] ペンタレン - 10 (11H) - オン (11f)、および (4bR, 8R, 8aS, 9aS, 11aS, 11bR) - 11 - ベンジル - 1 - メトキシ - 7 - (2 - フェネチル) - 5, 6, 7, 8, 9a, 11b - ヘキサヒドロ - 8a, 11a - エタノ - 4, 8 - メタノ - 9, 12, 14 - トリオキサ - 7, 11 - ジアザベンゾ [a] ベンゾ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3 - gh] ペンタレン - 10 (11H) - オン (11g) の合成

20

30

実施例5の方法に従い、化合物10dの代わりに参考例8で得られた化合物10a、参考例9で得られた化合物10b、参考例13で得られた化合物10c、参考例12で得られた化合物10e、参考例10で得られた化合物10f、および参考例11で得られた化合物10gを用い、表題化合物11a (84%)、11b (69%)、11c (79%)、11e (87%)、11f (86%)、および11g (98%)を得た。

40

化合物11a:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.06 (dd, J = 5.7, 14.1 Hz, 1H), 1.27 - 1.42 (m, 2H), 1.46 - 1.64 (m, 2H), 1.90 (dt, J = 5.7, 12.9 Hz, 1H), 2.27 (dt, J = 3.6, 12.3 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.50 (dd, J = 5.1, 12.3 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 6.3, 18.6 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.33 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.36 (d, J = 14.4 Hz, 1H),

50

4.43 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 - 7.29 (m, 3H), 7.39 (d, J = 6.6 Hz, 2H).

化合物 11b:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.05 (dd, J = 5.7, 14.1 Hz, 1H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.24 - 1.66 (m, 4H), 1.90 (dt, J = 5.7, 12.9 Hz, 1H), 2.30 (dt, J = 3.3, 12.6 Hz, 1H), 2.51 - 2.69 (m, 3H), 2.75 (dd, J = 6.3, 18.9 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 18.9 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.35 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 - 7.29 (m, 3H), 7.36 - 7.42 (m, 2H).

10

化合物 11c:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.94 - 1.04 (m, 1H), 1.17 - 1.57 (m, 4H), 1.61 - 1.78 (m, 1H), 1.87 (dt, J = 6.0, 12.6 Hz, 1H), 2.22 - 2.52 (m, 4H), 2.82 (dd, J = 6.3, 18.6 Hz, 1H), 3.18 - 3.32 (m, 2H), 3.48 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.32 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 - 7.29 (m, 3H), 7.34 - 7.41 (m, 2H).

20

30

化合物 11e:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.98 - 1.10 (m, 1H), 1.23 - 1.63 (m, 4H), 1.90 (dt, J = 5.7, 12.9 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 3.3, 12.6 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 4.8, 12.6 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 6.3, 18.6 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 7.5, 13.5 Hz, 1H), 3.22 - 3.36 (m, 2H), 3.42 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.35 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 1.5, 17.4 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.86 - 6.02 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 - 7.30 (m, 3H), 7.35 - 7.44 (m, 2H).

40

化合物 11f:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.94 - 1.06 (m, 1H), 1.21 - 1.56 (m, 4H), 1.92 (dt, J = 6.3, 12.6 Hz, 1H), 2.37 - 2.59 (m, 2H), 2.80 (dd, J = 6.3, 18.6 Hz, 1H), 3.34 (d, J = 18.9 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.71 - 3.91 (m, 2H), 3.83 (

50

s, 3 H), 4.34 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 4.51 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 4.74 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.80 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 5.73 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.14 - 7.47 (m, 10 H).

化合物 11 g :

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.99 - 1.11 (m, 1 H), 1.22 - 1.64 (m, 4 H), 1.92 (dt, J = 5.4, 12.9 Hz, 1 H), 2.30 - 2.47 (m, 1 H), 2.66 (dd, J = 4.8, 12.6 Hz, 1 H), 2.72 - 2.93 (m, 5 H), 3.34 (d, J = 18.3 Hz, 1 H), 3.45 - 3.54 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 4.36 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 4.46 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 4.74 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.81 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 5.74 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.14 - 7.33 (m, 8 H), 7.35 - 7.42 (m, 2 H).

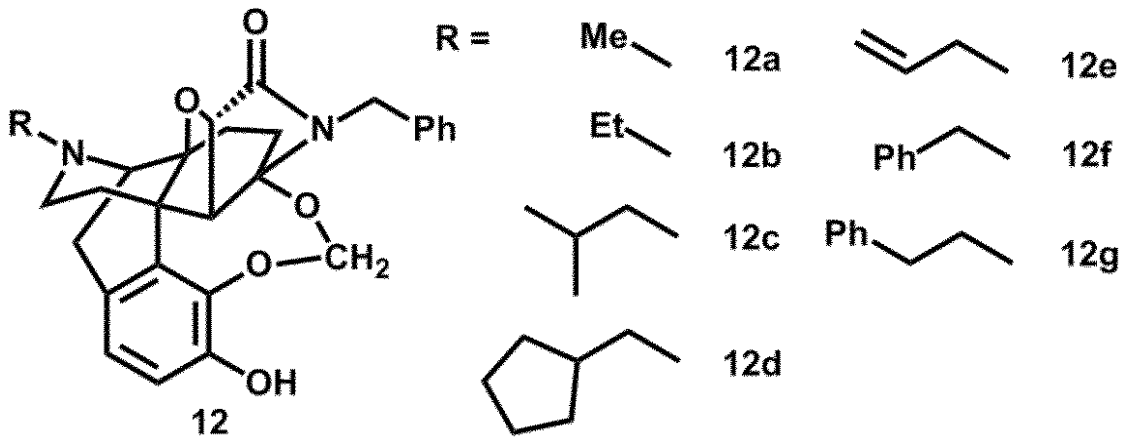
【0075】

(実施例 12 - 18)

(4bR, 8R, 8aS, 9aS, 11aS, 11bR) - 11 - ベンジル - 7 - メチル - 1 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8, 9a, 11b - ヘキサヒドロ - 8a, 11a - エタノ - 4, 8 - メタノ - 9, 12, 14 - トリオキサ - 7, 11 - ジアザベンゾ [a] ベンゾ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3 - gh] ペンタレン - 10 (11H) - オン (12a)、(4bR, 8R, 8aS, 9aS, 11aS, 11bR) - 11 - ベンジル - 7 - エチル - 1 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8, 9a, 11b - ヘキサヒドロ - 8a, 11a - エタノ - 4, 8 - メタノ - 9, 12, 14 - トリオキサ - 7, 11 - ジアザベンゾ [a] ベンゾ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3 - gh] ペンタレン - 10 (11H) - オン (12b)、(4bR, 8R, 8aS, 9aS, 11aS, 11bR) - 11 - ベンジル - 1 - ヒドロキシ - 7 - イソブチル - 5, 6, 7, 8, 9a, 11b - ヘキサヒドロ - 8a, 11a - エタノ - 4, 8 - メタノ - 9, 12, 14 - トリオキサ - 7, 11 - ジアザベンゾ [a] ベンゾ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3 - gh] ペンタレン - 10 (11H) - オン (12c)、(4bR, 8R, 8aS, 9aS, 11aS, 11bR) - 11 - ベンジル - 7 - (シクロペンチルメチル) - 1 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8, 9a, 11b - ヘキサヒドロ - 8a, 11a - エタノ - 4, 8 - メタノ - 9, 12, 14 - トリオキサ - 7, 11 - ジアザベンゾ [a] ベンゾ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3 - gh] ペンタレン - 10 (11H) - オン (12d)、(4bR, 8R, 8aS, 9aS, 11aS, 11bR) - 7 - アリル - 11 - ベンジル - 1 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8, 9a, 11b - ヘキサヒドロ - 8a, 11a - エタノ - 4, 8 - メタノ - 9, 12, 14 - トリオキサ - 7, 11 - ジアザベンゾ [a] ベンゾ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3 - gh] ペンタレン - 10 (11H) - オン (12e)、(4bR, 8R, 8aS, 9aS, 11aS, 11bR) - 7, 11 - ジベンジル - 1 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8, 9a, 11b - ヘキサヒドロ - 8a, 11a - エタノ - 4, 8 - メタノ - 9, 12, 14 - トリオキサ - 7, 11 - ジアザベンゾ [a] ベンゾ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3 - gh] ペンタレン - 10 (11H) - オン (12f)、および (4bR, 8R, 8aS, 9aS, 11aS, 11bR) - 11 - ベンジル - 1 - ヒドロキシ - 7 - (2 - フェネチル) - 5, 6, 7, 8, 9a, 11b - ヘキサヒドロ - 8a, 11a - エタノ - 4, 8 - メタノ - 9, 12, 14 - トリオキサ - 7, 11 - ジアザベンゾ [a] ベンゾ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3 - gh] ペンタレン - 10 (11H) - オン (12g) の合成

【0076】

【化 2 5】



10

【0077】

実施例 2 の方法に従い、化合物 5 の代わりに実施例 6 で得られた化合物 11 a、実施例 7 で得られた化合物 11 b、実施例 8 で得られた化合物 11 c、実施例 5 で得られた化合物 11 d、実施例 9 で得られた化合物 11 e、実施例 10 で得られた化合物 11 f、および実施例 11 で得られた化合物 11 g を用い、表題化合物 12 a (76%)、12 b (74%)、12 c (92%)、12 d (81%)、12 e (89%)、12 f (95%)、および 12 g (89%) を得た。

20

化合物 12 a :

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl₃) : 1.02 - 1.16 (m, 1H), 1.33 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.39 - 1.71 (m, 3H), 1.87 (dt, J = 5.4, 12.6 Hz, 1H), 2.20 - 2.37 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.50 (dd, J = 4.8, 14.7 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 6.3, 18.6 Hz, 1H), 3.21 - 3.36 (m, 2H), 3.46 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.81 - 6.90 (m, 2H), 7.15 - 7.31 (m, 3H), 7.38 (d, J = 6.9 Hz, 2H).

30

化合物 12 b :

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl₃) : 1.02 - 1.16 (m, 1H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.29 (br d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.38 - 1.71 (m, 3H), 1.87 (dt, J = 5.4, 12.6 Hz, 1H), 2.29 - 2.34 (m, 1H), 2.49 - 2.74 (m, 3H), 2.74 (dd, J = 6.3, 18.3 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.40 - 3.49 (m, 2H), 4.37 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.84 - 6.90 (m, 2H), 7.14 - 7.29 (m, 3H), 7.38 (d, J = 6.6 Hz, 2H).

40

化合物 12 c :

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl₃) : 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.97 - 1.12 (m, 1H), 1.14 - 1.24 (m, 1H), 1.35 - 1.77 (m, 4H), 1.84 (dt, J = 6.0, 12.6 Hz, 1H), 2.22 - 2.52 (m, 4H), 2.81 (dd, J =

50

6.3, 18.3 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 - 7.29 (m, 3H), 7.34 - 7.42 (m, 2H).

化合物 1 2 d :

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.98 - 1.11 (m, 1H), 1.13 - 1.29 (m, 3H), 1.36 - 1.67 (m, 7H), 1.68 - 1.84 (m, 2H), 1.87 (dd, J = 5.4, 12.9 Hz, 1H), 2.02 (sept, J = 7.5 Hz, 1H), 2.26 - 2.60 (m, 4H), 2.79 (dd, J = 6.6, 18.6 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 - 7.29 (m, 3H), 7.33 - 7.41 (m, 2H).

10

20

化合物 1 2 e :

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.01 - 1.14 (m, 1H), 1.22 - 1.35 (m, 1H), 1.38 - 1.69 (m, 3H), 1.87 (dt, J = 5.4, 12.9 Hz, 1H), 2.30 (dt, J = 3.3, 12.3 Hz, 1H), 2.51 - 2.62 (m, 1H), 2.73 (dd, J = 6.6, 18.6 Hz, 1H), 3.10 - 3.32 (m, 3H), 3.42 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 1.2, 17.4 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.83 - 6.00 (m, 1H), 6.867 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.874 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 - 7.28 (m, 3H), 7.34 - 7.42 (m, 2H).

30

化合物 1 2 f :

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.97 - 1.12 (m, 1H), 1.24 (brd, J = 11.4 Hz, 1H), 1.36 - 1.61 (m, 3H), 1.87 (dt, J = 6.0, 12.6 Hz, 1H), 2.33 - 2.56 (m, 2H), 2.78 (dd, J = 6.6, 18.9 Hz, 1H), 3.23 - 3.38 (m, 2H), 3.45 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 - 7.44 (m, 10H).

40

化合物 1 2 g :

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.01 - 1.16 (m, 1H), 1.22 - 1.35 (m, 1H), 1.39 - 1.71 (m, 3H), 1.88 (dt, J = 5.4, 12.9 Hz, 1H), 2.27 - 2.44 (m, 1H), 2.63 (dd,

50

J = 4.8, 12.3 Hz, 1H), 2.69 - 2.87 (m, 5H), 3.28 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4, 1H), 7.14 - 7.30 (m, 8H), 7.36 - 7.41 (m, 2H).

【0078】

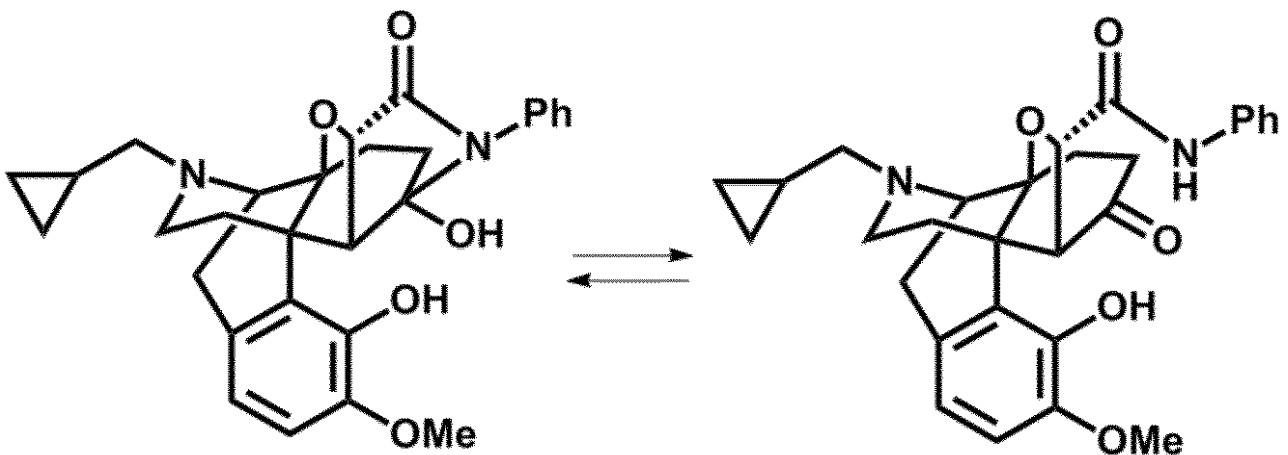
(参考例14)

(1S, 3aS, 5aS, 6R, 11bR, 11cR) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3a, 11 - ジヒドロキシ - 10 - メトキシ - 3 - フェニル - 1, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c - オクタヒドロ - 2H - 6, 11b - (イミノエタノ) - 1, 5a - エポキシナフト[1, 2-e]インドール - 2 - オン(14)の合成

10

【0079】

【化26】



20

14

【0080】

30

参考例4の方法に従い、化合物2aの代わりに化合物13(5R, 6S, 6'R, 9R, 13S, 14S) - 17 - (シクロプロピルメチル) - 4, 5 - エポキシ - 6 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - N - フェニル - 8 - オキサ - 6, 14 - エタノモルヒナン - 7 - カルボキサミド: Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010, 20, 121に記載の化合物)を用い、表題化合物14(72%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.06 - 0.22 (m, 2H), 0.43 - 0.67 (m, 2H), 0.84 - 1.02 (m, 1.75H), 1.42 - 2.40 (m, 7.25H), 2.58 - 2.86 (m, 2.25H), 2.95 (dd, J = 6.6, 18.3 Hz, 0.75H), 3.09 - 3.19 (m, 1H), 3.50 (d, J = 5.7 Hz, 0.75H), 3.76 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 0.75H), 3.84 (s, 2.25H), 4.08 (d, J = 5.7 Hz, 0.25H), 4.83 (d, J = 6.6 Hz, 0.75H), 5.23 (d, J = 6.0 Hz, 0.25H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 0.25H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 0.25H), 6.72 (s, 1.5H), 7.08 - 7.16 (m, 0.25H), 7.24 - 7.42 (m, 4.25H), 7.55 - 7.61 (m, 0.5H), 8.73 (s, 0.25H),

40

【0081】

(実施例19)

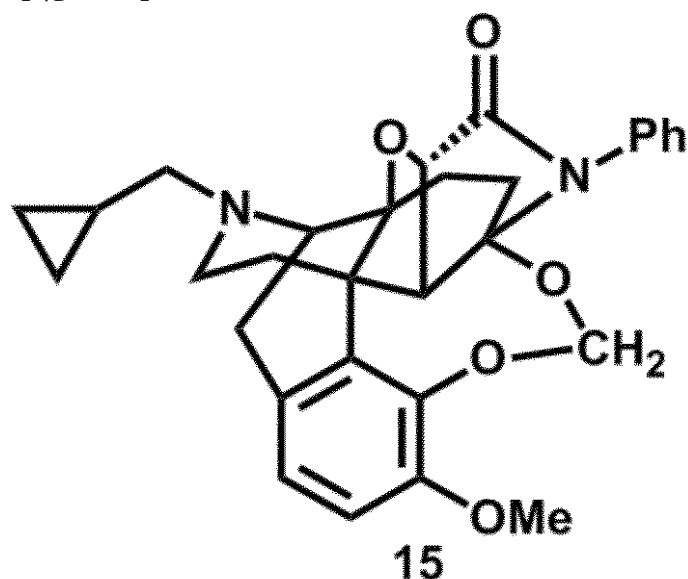
(4bR, 8R, 8aS, 9aS, 11aS, 11bR) - 7 - (シクロプロピルメチル

50

) - 1 - メトキシ - 11 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 , 9 a , 11 b - ヘキサヒドロ - 8 a , 11 a - エタノ - 4 , 8 - メタノ - 9 , 12 , 14 - トリオキサ - 7 , 11 - ジアザベンゾ [a] ベンゾ [4 , 5] シクロオクタ [1 , 2 , 3 - g h] ペンタレン - 10 (11 H) - オン (15) の合成

【 0082 】

【 化 27 】



10

20

【 0083 】

実施例 5 の方法に従い、化合物 10 d の代わりに参考例 14 で得られた化合物 14 を用い、表題化合物 15 (73%) を得た。

^1H NMR (300 MHz , CDCl_3) : 0.05 - 0.20 (m , 2 H) , 0.42 - 0.62 (m , 2 H) , 0.82 - 1.03 (m , 1 H) , 1.11 - 1.44 (m , 3 H) , 1.66 - 1.85 (m , 2 H) , 1.98 (dt , $J = 5.4$, 12.9 Hz , 1 H) , 2.23 - 2.41 (m , 2 H) , 2.72 (dd , $J = 5.4$, 12.6 Hz , 2 H) , 2.82 (dd , $J = 6.6$, 18.6 Hz , 1 H) , 3.28 (d , $J = 18.6$ Hz , 1 H) , 3.68 (d , $J = 6.0$ Hz , 1 H) , 3.80 (d , $J = 6.9$ Hz , 1 H) , 3.81 (s , 3 H) , 4.68 (d , $J = 7.2$ Hz , 1 H) , 4.85 (d , $J = 6.0$ Hz , 1 H) , 5.73 (d , $J = 7.5$ Hz , 1 H) , 6.84 (d , $J = 8.4$ Hz , 1 H) , 6.96 (d , $J = 8.4$ Hz , 1 H) , 7.24 - 7.41 (m , 5 H) .

30

【 0084 】

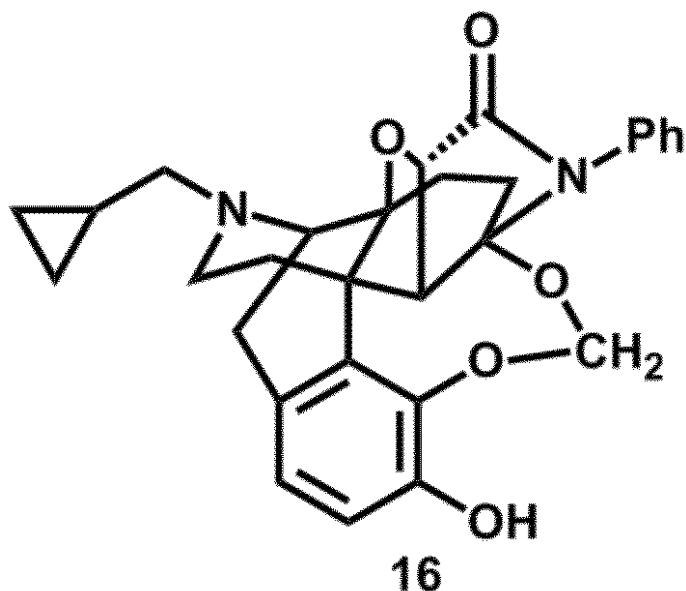
(実施例 20)

4 b R , 8 R , 8 a S , 9 a S , 11 a S , 11 b R) - 7 - (シクロプロピルメチル) - 1 - ヒドロキシ - 11 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 , 9 a , 11 b - ヘキサヒドロ - 8 a , 11 a - エタノ - 4 , 8 - メタノ - 9 , 12 , 14 - トリオキサ - 7 , 11 - ジアザベンゾ [a] ベンゾ [4 , 5] シクロオクタ [1 , 2 , 3 - g h] ペンタレン - 10 (11 H) - オン (16) の合成

40

【 0085 】

【化 28】



10

【0086】

実施例 2 の方法に従い、化合物 5 の代わりに実施例 19 で得られた化合物 15 を用い、表題化合物 16 (89%) を得た。

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 0.06 - 0.18 (m, 2H), 0.44 - 0.60 (m, 2H), 0.87 - 1.01 (m, 1H), 1.13 - 1.27 (m, 1H), 1.29 - 1.49 (m, 2H), 1.70 - 1.84 (m, 2H), 1.96 (dt, $J = 5.4, 12.9$ Hz, 1H), 2.24 - 2.40 (m, 2H), 2.62 - 2.77 (m, 2H), 2.82 (dd, $J = 6.6, 18.6$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.82 - 6.91 (m, 2H), 7.25 - 7.40 (m, 5H).

30

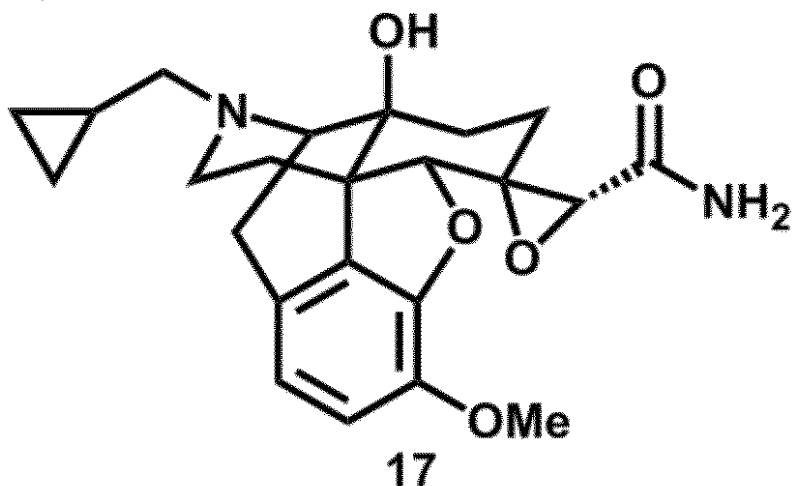
【0087】

(参考例 15)

(5R, 6S, 6'R, 9R, 13S, 14S) - 17 - (シクロプロピルメチル) - 4, 5 - エポキシ - 6, 6' - エポキシ - 14 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 6 - メチルモルヒナン - 6' - カルボキサミド (17) の合成

【0088】

【化 29】



40

50

【0089】

アルゴン雰囲気下、化合物 1 a (2 . 0 g , 4 . 8 m m o l) をエタノール (6 0 m L) に溶解し、1 2 M アンモニア水 (2 0 m L) を加えて室温で 3 日 攪拌した。その後 1 2 M アンモニア水 (2 0 m L) を加えて室温で 2 日 攪拌した。反応液を濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、白色アモルファスとして表題化合物 1 7 (1 . 3 6 g , 7 3 %) 得た。

^1H NMR (3 0 0 M H z , C D C l $_3$) : 0 . 0 9 - 0 . 2 0 (m , 2 H) , 0 . 4 7 - 0 . 6 1 (m , 2 H) , 0 . 7 7 - 0 . 9 2 (m , 1 H) , 1 . 3 9 (t d , J = 3 . 6 , 1 4 . 4 H z , 1 H) , 1 . 4 3 - 1 . 7 1 (m , 3 H) , 2 . 1 3 (d t , J = 3 . 6 , 1 2 . 0 H z , 1 H) , 2 . 2 2 - 2 . 4 4 (m , 4 H) , 2 . 5 7 - 2 . 7 1 (m , 2 H) , 3 . 0 6 (d , J = 1 8 . 9 H z , 1 H) , 3 . 1 1 (d , J = 6 . 0 H z , 1 H) , 3 . 6 1 (s , 1 H) , 3 . 8 7 (s , 3 H) , 4 . 7 3 (s , 1 H) , 5 . 7 2 (b r d , J = 2 . 7 H z , 1 H) , 6 . 1 2 (b r d , J = 3 . 3 H z , 1 H) , 6 . 6 5 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 6 . 7 5 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) .

10

【0090】

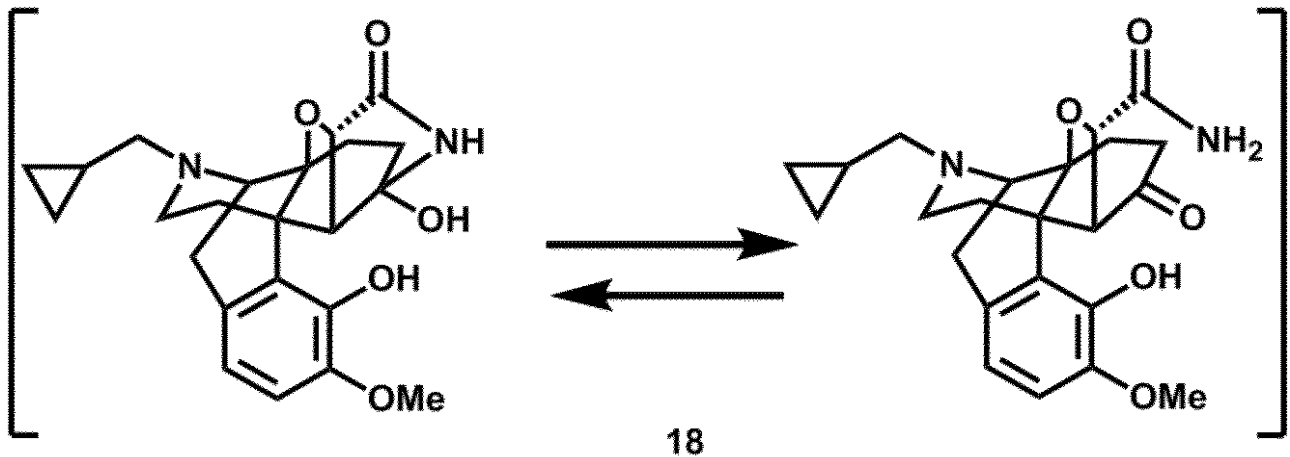
(参考例 1 6)

(1 S , 3 a S , 5 a S , 6 R , 1 1 b R , 1 1 c R) - 1 4 - (シクロプロピルメチル) - 3 a , 1 1 - ジヒドロキシ - 1 0 - メトキシ - 1 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 1 1 c - オクタヒドロ - 2 H - 6 , 1 1 b - (イミノエタノ) - 1 , 5 a - エポキシナフト [1 , 2 - e] インドール - 2 - オンと (4 R , 4 a R , 1 0 R , 1 0 a S , 1 2 S) - 1 3 - (シクロプロピルメチル) - 5 , 6 - ジヒドロキシ - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 1 0 , 4 a - (イミノエタノ) - 1 0 a , 4 - (エポキシメタノ) フェナンスレン - 1 2 - カルボキサミドの平衡混合物 (1 8) の合成

20

【0091】

【化 3 0】



30

40

【0092】

参考例 5 の方法に従い、化合物 2 b の代わりに参考例 1 5 で得られた化合物 1 7 を用い、表題の平衡混合物 1 8 (定量的) を得た。

^1H NMR (3 0 0 M H z , C D C l $_3$) : 0 . 0 0 - 0 . 1 4 (m , 2 H) , 0 . 3 7 - 0 . 6 0 (m , 2 H) , 0 . 8 1 - 0 . 9 6 (m , 1 H) , 1 . 0 7 - 1 . 2 7 (m , 1 H) , 1 . 4 7 - 2 . 1 8 (m , 6 H) , 2 . 2 6 (d d , J = 7 . 2 , 1 2 . 6 H z , 1 H) , 2 . 5 1 - 2 . 7 2 (m , 2 H) , 2 . 7 7 (d d , J = 6 . 3 , 1 8 . 6 H z , 0 . 1 H) , 2 . 9 2 (d d , J = 6 . 3 , 1 8 . 6 H z , 0 . 9 H) , 3 . 1 0 (d , J = 1 8 . 6 H z , 1 H) , 3 . 4 8 (d , J = 5 . 4 H z , 0 . 9 H) , 3

50

. 69 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.01 (d, J = 5.7 Hz, 0.1H), 4.65 (d, J = 5.7 Hz, 0.9H), 5.09 (d, J = 5.7 Hz, 0.1H), 5.24 (br s, 1.9H), 6.56 - 6.76 (m, 2H), 6.96 (br s, 0.2H), 7.17 (br s, 0.9H).

【0093】

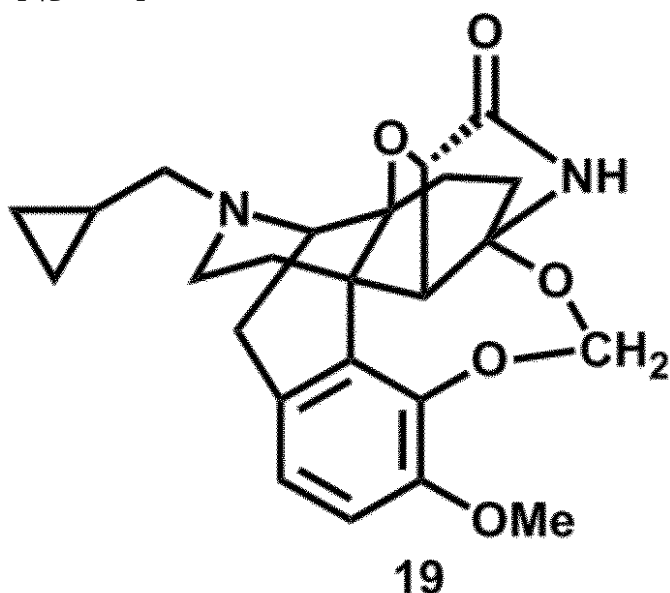
(実施例21)

(4bR, 8R, 8aS, 9aS, 11aS, 11bR) - 7 - (シクロプロピルメチル) - 1 - メトキシ - 5, 6, 7, 8, 9a, 11b - ヘキサヒドロ - 8a, 11a - エタノ - 4, 8 - メタノ - 9, 12, 14 - トリオキサ - 7, 11 - ジアザベンゾ [a] ベンゾ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3 - gh] ペンタレン - 10 (11H) - オン (19) の合成

10

【0094】

【化31】



20

【0095】

実施例5の方法に従い、化合物10dの代わりに参考例16で得られた平衡混合物18を用い、表題化合物19(93%)を得た。

30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.04 - 0.19 (m, 2H), 0.41 - 0.60 (m, 2H), 0.86 - 1.02 (m, 1H), 1.17 - 1.41 (m, 2H), 1.47 - 1.84 (m, 3H), 1.89 (dt, J = 5.7, 12.9 Hz, 1H), 2.16 - 2.48 (m, 2H), 2.61 - 2.89 (m, 3H), 3.28 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H).

40

【0096】

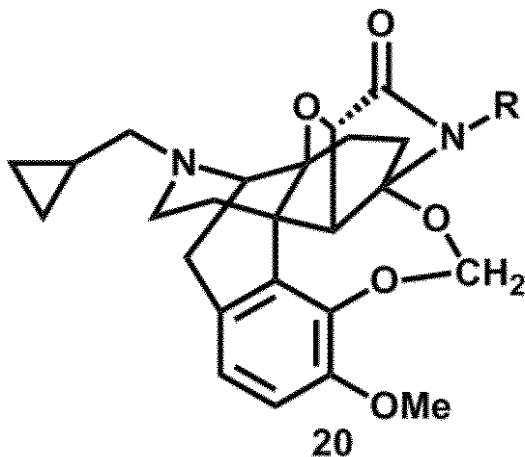
(実施例22)

(4bR, 8R, 8aS, 9aS, 11aS, 11bR) - 7 - (シクロプロピルメチル) - 1 - メトキシ - 11 - (2 - フェネチル) - 5, 6, 7, 8, 9a, 11b - ヘキサヒドロ - 8a, 11a - エタノ - 4, 8 - メタノ - 9, 12, 14 - トリオキサ - 7, 11 - ジアザベンゾ [a] ベンゾ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3 - gh] ペンタレン - 10 (11H) - オン (20a) の合成

【0097】

50

【化 3 2】



- 20a : R = PhCH₂CH₂
 20b : R = (CH₃)₂CHCH₂
 20c : R = Cyclohexylmethyl
 20d : R = allyl
 20e : R = Me

10

【0098】

アルゴン雰囲気下、実施例 21 で得られた化合物 19 (118 mg, 0.28 mmol) を DMF (3 mL) に溶解し、60% 水素化ナトリウム (55.7 mg, 1.4 mmol) を加え室温で 10 分攪拌し、(2-プロモエチル)ベンゼン (381 μL, 2.8 mmol) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷冷下蒸留水にあけ、クロロホルム・エタノールの混合溶媒で 2 回、クロロホルムで 2 回抽出した。有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、無色油状物として表題化合物 20a (122 mg, 83%) を得た。

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.04 - 0.17 (m, 2H), 0.42 - 0.60 (m, 2H), 0.86 - 1.04 (m, 1H), 1.18 (dd, J = 6.6, 14.4 Hz, 1H), 1.27 - 1.73 (m, 4H), 1.93 (dt, J = 5.4, 13.2 Hz, 1H), 2.18 - 2.37 (m, 2H), 2.60 - 3.15 (m, 6H), 3.27 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.52 - 3.66 (m, 1H), 3.75 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.74 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.14 - 7.33 (m, 5H).

30

【0099】

(実施例 23 - 26)

(4bR, 8R, 8aS, 9aS, 11aS, 11bR) - 7 - (シクロプロピルメチル) - 11 - イソブチル - 1 - メトキシ - 5, 6, 7, 8, 9a, 11b - ヘキサヒドロ - 8a, 11a - エタノ - 4, 8 - メタノ - 9, 12, 14 - トリオキサ - 7, 11 - ジアザベンゾ [a] ベンゾ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3 - gh] ペンタレン - 10 (11H) - オン (20b)、(4bR, 8R, 8aS, 9aS, 11aS, 11bR) - 11 - (シクロヘキシルメチル) - 7 - (シクロプロピルメチル) - 1 - メトキシ - 5, 6, 7, 8, 9a, 11b - ヘキサヒドロ - 8a, 11a - エタノ - 4, 8 - メタノ - 9, 12, 14 - トリオキサ - 7, 11 - ジアザベンゾ [a] ベンゾ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3 - gh] ペンタレン - 10 (11H) - オン (20c)、(4bR, 8R, 8aS, 9aS, 11aS, 11bR) - 11 - アリル - 7 - (シクロプロピルメチル) - 1 - メトキシ - 5, 6, 7, 8, 9a, 11b - ヘキサヒドロ - 8a, 11a - エタノ - 4, 8 - メタノ - 9, 12, 14 - トリオキサ - 7, 11 - ジアザベンゾ [a] ベンゾ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3 - gh] ペンタレン - 10 (11H) - オン (20d)、および (4bR, 8R, 8aS, 9aS, 11aS, 11bR) - 7 - (シクロプロピルメチル) - 1 - メトキシ - 11 - メチル - 5, 6, 7, 8, 9a, 11b - ヘキサヒドロ - 8a, 11a - エタノ - 4, 8 - メタノ - 9, 12, 14 - トリオキサ - 7,

40

50

11 - ジアザベンゾ[a]ベンゾ[4 , 5]シクロオクタ[1 , 2 , 3 - g h]ペンタレン - 10 (11 H) - オン (20 e) の合成

実施例 22 の方法に従い、(2 - プロモエチル) ベンゼンの代わりに、臭化イソブチル、プロモメチルシクロヘキサン、臭化アリル、およびヨウ化メチルを用い、表題化合物 20 b (76 %)、20 c (71 %)、20 d (87 %)、および 20 e (86 %) を得た。

化合物 20 b :

^1H NMR (300 MHz , CDCl₃) : 0.06 - 0.14 (m , 2 H) , 0.44 - 0.58 (m , 2 H) , 0.82 - 1.00 (m , 1 H) , 0.87 (d , J = 6.9 , 3 H) , 0.91 (d , J = 6.9 Hz , 3 H) , 1.18 - 1.47 (m , 3 H) , 1.51 - 1.74 (m , 2 H) , 1.93 (dt , J = 5.7 , 12.9 Hz , 1 H) , 2.03 - 2.33 (m , 3 H) , 2.55 - 2.84 (m , 4 H) , 3.20 - 3.32 (m , 2 H) , 3.47 (d , J = 6.0 Hz , 1 H) , 3.73 (d , J = 6.0 Hz , 1 H) , 3.85 (s , 3 H) , 4.74 (d , J = 6.3 Hz , 1 H) , 4.76 (d , J = 7.2 Hz , 1 H) , 5.68 (d , J = 7.2 Hz , 1 H) , 6.85 (d , J = 8.4 Hz , 1 H) , 6.96 (d , J = 8.4 Hz , 1 H) .

10

化合物 20 c :

^1H NMR (300 MHz , CDCl₃) : 0.02 - 0.16 (m , 2 H) , 0.42 - 0.58 (m , 2 H) , 0.78 - 1.01 (m , 3 H) , 1.04 - 1.48 (m , 6 H) , 1.51 - 2.00 (m , 9 H) , 2.17 - 2.33 (m , 2 H) , 2.54 - 2.73 (m , 3 H) , 2.76 (dd , J = 6.6 , 18.9 Hz , 1 H) , 3.24 (d , J = 18.9 Hz , 1 H) , 3.27 (dd , J = 7.2 , 12.9 Hz , 1 H) , 3.46 (d , J = 6.3 Hz , 1 H) , 3.73 (d , J = 6.3 Hz , 1 H) , 3.85 (s , 3 H) , 4.69 - 4.80 (m , 2 H) , 5.69 (d , J = 7.5 Hz , 1 H) , 6.85 (d , J = 8.4 Hz , 1 H) , 6.96 (d , J = 8.4 Hz , 1 H) .

20

化合物 20 d :

^1H NMR (300 MHz , CDCl₃) : 0.04 - 0.16 (m , 2 H) , 0.42 - 0.60 (m , 2 H) , 0.87 - 1.02 (m , 1 H) , 1.24 - 1.49 (m , 3 H) , 1.52 - 1.74 (m , 2 H) , 1.92 (dt , J = 5.4 , 12.9 Hz , 1 H) , 2.18 - 2.35 (m , 2 H) , 2.68 (dd , J = 5.1 , 12.3 Hz , 2 H) , 2.78 (dd , J = 6.6 , 18.6 Hz , 1 H) , 3.25 (d , J = 18.3 Hz , 1 H) , 3.48 (d , J = 6.0 Hz , 1 H) , 3.70 - 3.94 (m , 3 H) , 3.85 (s , 3 H) , 4.72 (d , J = 6.0 Hz , 1 H) , 4.80 (d , J = 7.2 Hz , 1 H) , 5.09 (dd , J = 1.5 , 10.5 Hz , 1 H) , 5.21 (dd , J = 1.5 , 17.4 Hz , 1 H) , 5.72 (d , J = 7.5 Hz , 1 H) , 5.84 - 5.99 (m , 1 H) , 6.85 (d , J = 8.4 Hz , 1 H) , 6.96 (d , J = 8.4 Hz , 1 H) .

30

40

化合物 20 e :

^1H NMR (300 MHz , CDCl₃) : 0.05 - 0.15 (m , 2 H) , 0.44 - 0.59 (m , 2 H) , 0.86 - 1.01 (m , 1 H) , 1.22 - 1.46 (m , 3 H) , 1.50 - 1.75 (m , 2 H) , 1.92 (dt , J = 5.4 , 12.9 Hz , 1 H) , 2.22 - 2.34 (m , 2 H) , 2.62 - 2.86 (m , 3 H) , 2.76 (s , 3 H) , 3.26 (d , J = 18.6 Hz , 1 H) , 3.46 (d , J = 6.0 Hz , 1 H) , 3.73 (d , J = 6.3 , 1 H) , 3.85 (s , 3 H) , 4.71 (d , J = 6.3 Hz , 1 H) , 4.80 (d , J = 7.2 Hz , 1 H) , 5.72

50

(d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

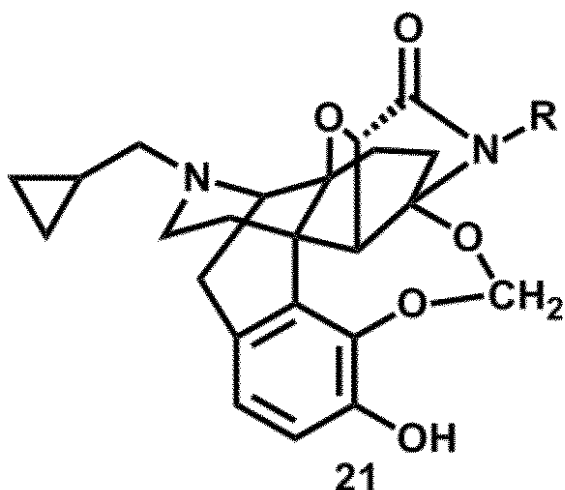
【0100】

(実施例27 31)

(4bR, 8R, 8aS, 9aS, 11aS, 11bR) - 7 - (シクロプロピルメチル) - 1 - ヒドロキシ - 11 - (2 - フェネチル) - 5, 6, 7, 8, 9a, 11b - ヘキサヒドロ - 8a, 11a - エタノ - 4, 8 - メタノ - 9, 12, 14 - トリオキサ - 7, 11 - ジアザベンゾ[a]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-gh]ペンタレン - 10 (11H) - オン(21a)、(4bR, 8R, 8aS, 9aS, 11aS, 11bR) - 7 - (シクロプロピルメチル) - 1 - ヒドロキシ - 11 - イソブチル - 5, 6, 7, 8, 9a, 11b - ヘキサヒドロ - 8a, 11a - エタノ - 4, 8 - メタノ - 9, 12, 14 - トリオキサ - 7, 11 - ジアザベンゾ[a]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-gh]ペンタレン - 10 (11H) - オン(21b)、(4bR, 8R, 8aS, 9aS, 11aS, 11bR) - 11 - (シクロヘキシルメチル) - 7 - (シクロプロピルメチル) - 1 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8, 9a, 11b - ヘキサヒドロ - 8a, 11a - エタノ - 4, 8 - メタノ - 9, 12, 14 - トリオキサ - 7, 11 - ジアザベンゾ[a]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-gh]ペンタレン - 10 (11H) - オン(21c)、(4bR, 8R, 8aS, 9aS, 11aS, 11bR) - 11 - アリル - 7 - (シクロプロピルメチル) - 1 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8, 9a, 11b - ヘキサヒドロ - 8a, 11a - エタノ - 4, 8 - メタノ - 9, 12, 14 - トリオキサ - 7, 11 - ジアザベンゾ[a]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-gh]ペンタレン - 10 (11H) - オン(21d)、または(4bR, 8R, 8aS, 9aS, 11aS, 11bR) - 7 - (シクロプロピルメチル) - 1 - ヒドロキシ - 11 - メチル - 5, 6, 7, 8, 9a, 11b - ヘキサヒドロ - 8a, 11a - エタノ - 4, 8 - メタノ - 9, 12, 14 - トリオキサ - 7, 11 - ジアザベンゾ[a]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-gh]ペンタレン - 10 (11H) - オン(21e)の合成

【0101】

【化33】



21a : R = PhCH₂CH₂
 21b : R = (CH₃)₂CHCH₂
 21c : R = Cyclohexylmethyl
 21d : R = allyl
 21e : R = Me

【0102】

実施例2の方法に従い、化合物5の代わりに、実施例22で得られた化合物20a、実施例23で得られた化合物20b、実施例24で得られた化合物20c、実施例25で得られた化合物20d、および実施例26で得られた化合物20eを用い、表題化合物21a(61%)、21b(78%)、21c(91%)、21d(23%)、および21e(27%)を得た。

化合物21a :

10

20

30

40

50

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 0.05 - 0.19 (m, 2H), 0.41 - 0.61 (m, 2H), 0.82 - 1.03 (m, 1H), 1.12 - 1.36 (m, 2H), 1.46 - 1.80 (m, 3H), 1.91 (dt, $J = 5.4, 12.9$ Hz, 1H), 2.20 - 2.39 (m, 2H), 2.58 - 3.18 (m, 6H), 3.25 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.54 - 3.68 (m, 1H), 3.75 (d, $J = 6.0$, 1H), 4.73 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.13 - 7.32 (m, 5H).

10

化合物 2 1 b :

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 0.06 - 0.18 (m, 2H), 0.43 - 0.59 (m, 2H), 0.80 - 1.02 (m, 1H), 0.88 (d, $J = 6.9$, 3H), 0.90 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.20 - 1.36 (m, 2H), 1.46 - 1.81 (m, 3H), 1.91 (dt, $J = 5.4, 13.2$ Hz, 1H), 2.03 - 2.40 (m, 3H), 2.57 - 2.87 (m, 4H), 3.16 - 3.35 (m, 2H), 3.43 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.76 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

20

化合物 2 1 c :

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 0.02 - 0.17 (m, 2H), 0.39 - 0.60 (m, 2H), 0.73 - 1.35 (m, 8H), 1.43 - 1.98 (m, 10H), 2.18 - 2.38 (m, 2H), 2.56 - 2.87 (m, 4H), 3.12 - 3.34 (m, 2H), 3.42 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.76 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

30

化合物 2 1 d :

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 0.18 - 0.32 (m, 2H), 0.48 - 0.73 (m, 2H), 0.86 - 1.04 (m, 1H), 1.25 - 1.63 (m, 4H), 1.73 - 1.99 (m, 2H), 2.49 - 2.78 (m, 4H), 2.97 (dd, $J = 6.3, 18.9$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J = 18.9$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.71 - 3.95 (m, 3H), 4.66 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 1.5, 10.2$ Hz, 1H), 5.22 (dd, $J = 1.5, 17.4$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.79 - 5.95 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

40

化合物 2 1 e :

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 0.07 - 0.17 (m, 2H), 0.44 - 0.60 (m, 2H), 0.84 - 1.02 (m, 1H), 1.22 - 1.38 (m, 2H), 1.44 - 1.82 (m, 3H), 1.90 (dt, $J = 5.7, 12.9$ Hz, 1H), 2.22 - 2.38 (m, 2H), 2.60 - 2.87 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.25 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 3.42 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz,

50

1 H) .

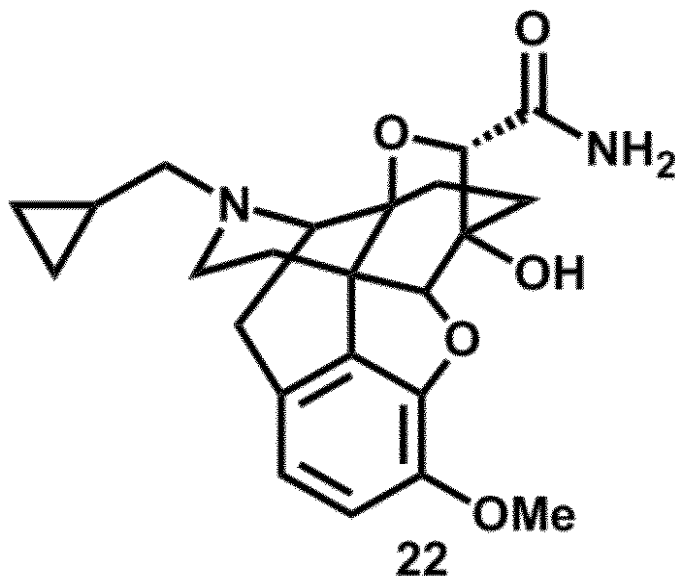
【 0 1 0 3 】

(参考例 1 7)

(5 R , 6 S , 7 S , 9 R , 1 3 S , 1 4 S) - 1 7 - (シクロプロピルメチル) - 4 , 5 - エポキシ - 6 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 8 - オキサ - 6 , 1 4 - エタノルモルヒナン - 7 - カルボキサミド (2 2) の合成

【 0 1 0 4 】

【 化 3 4 】



10

20

【 0 1 0 5 】

参考例 3 の方法に従い、化合物 2 a の代わりに参考例 1 5 で得られた化合物 1 7 を用い、表題化合物 2 2 (8 3 %) を得た。

¹ H NMR (3 0 0 M H z , C D C l 3) : 0 . 0 7 - 0 . 2 1 (m , 2 H) , 0 . 4 6 - 0 . 6 7 (m , 2 H) , 0 . 8 2 - 1 . 1 3 (m , 2 H) , 1 . 4 1 - 1 . 5 9 (m , 2 H) , 1 . 6 7 - 1 . 9 1 (m , 2 H) , 2 . 1 0 (d d , J = 8 . 1 , 1 2 . 6 H z , 1 H) , 2 . 1 9 - 2 . 3 8 (m , 2 H) , 2 . 4 3 (d t , J = 3 . 6 , 1 2 . 6 H z , 1 H) , 2 . 7 1 (d d , J = 4 . 8 , 1 2 . 0 H z , 1 H) , 2 . 8 1 (d d , J = 4 . 8 , 1 2 . 6 H z , 1 H) , 3 . 2 2 (d , J = 1 8 . 3 H z , 1 H) , 3 . 5 9 (d , J = 6 . 9 H z , 1 H) , 3 . 8 9 (s , 3 H) , 4 . 2 4 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 4 . 5 3 (d , J = 1 . 2 H z , 1 H) , 5 . 2 5 (s , 1 H) , 6 . 3 0 (d , J = 3 . 6 H z , 1 H) , 6 . 5 6 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 6 . 7 3 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 2 4 (d , J = 3 . 6 H z , 1 H) .

30

【 0 1 0 6 】

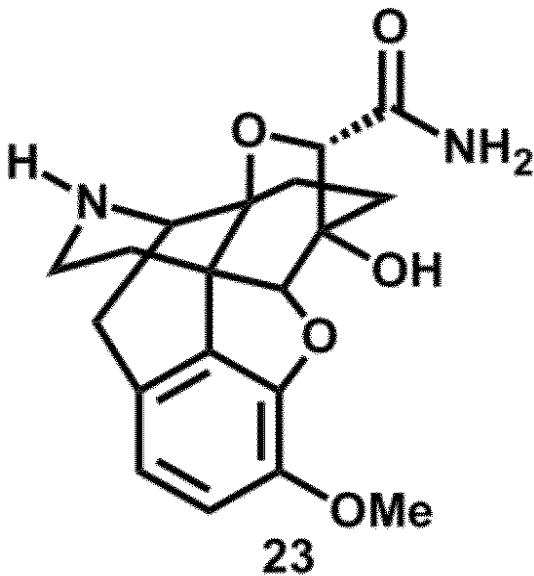
(参考例 1 8)

(5 R , 6 S , 7 S , 9 R , 1 3 S , 1 4 S) - 4 , 5 - エポキシ - 6 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 8 - オキサ - 6 , 1 4 - エタノルモルヒナン - 7 - カルボキサミド (2 3) の合成

40

【 0 1 0 7 】

【化 3 5】



10

【 0 1 0 8】

参考例 6 の方法に従い、化合物 4 の代わりに参考例 17 で得られた化合物 22 を用い、表題化合物 23 (86%) を得た。

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.82 - 0.97 (m, 1H), 1.59 - 2.02 (m, 5H), 2.80 - 3.04 (m, 3H), 3.15 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.61 (br s, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

【 0 1 0 9】

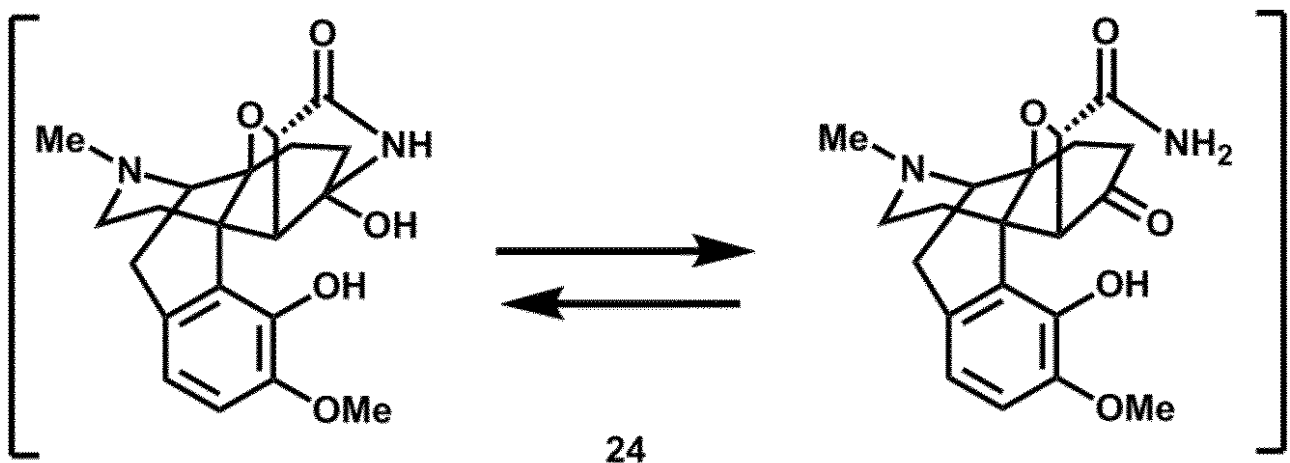
(実施例 32)

(1S, 3aS, 5aS, 6R, 11bR, 11cR) - 1 - メトキシ - 7 - メチル - 5, 6, 7, 8, 9a, 11b - ヘキサヒドロ - 8a, 11a - エタノ - 4, 8 - メタノ - 9, 12, 14 - トリオキサ - 7, 11 - ジアザベンゾ [a] ベンゾ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3 - gh] ペンタレン - 10 (11H) - オン (25) の合成

30

【 0 1 1 0】

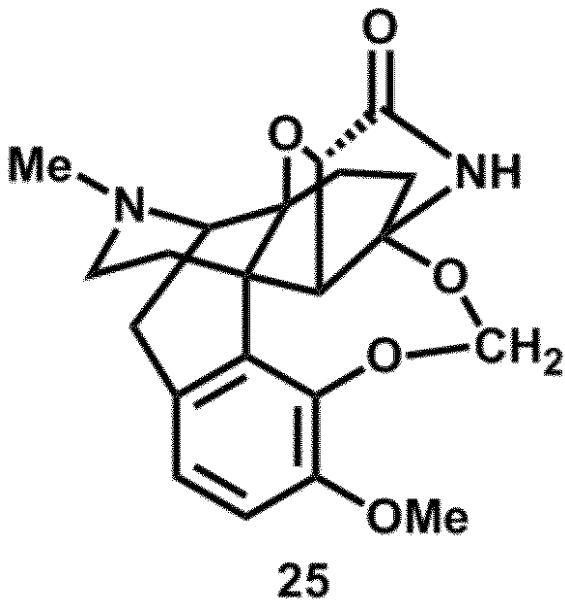
【化 3 6】



40

【 0 1 1 1】

【化 3 7】



10

【0112】

参考例 18 で得られた化合物 23 (383 mg, 1.1 mmol) を 1,2-ジクロロエタン (20 mL) に溶解し、パラホルムアルデヒド (320 mg, 1.1 mmol)、酢酸 (489 μ L, 8.5 mmol) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液に氷冷下 12 M アンモニア水を加え室温で 30 分攪拌した、その後反応液に蒸留水を加えクロロホルムで 3 回抽出した。有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた白色個体の粗生成物を *t*-ブチルアルコール (10 mL) に懸濁し、カリウム *t*-ブトキシド (1.20 g, 1.1 mmol) を加え、還流下 7 時間攪拌した。反応液に氷冷下、2 M 塩酸水溶液を加え酸性とした後、クロロホルム、炭酸カリウムを加え水層を pH = 1.1 とした。蒸留水を加えた後クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、白色アモルファスとして平衡混合物 (218 mg, 55%) を得た。この平衡混合物を化合物 10 d の代わりに用い、実施例 4 の方法に従い、表題化合物 25 (23%) を得た。

20

30

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.20 - 1.39 (m, 2H), 1.46 - 1.79 (m, 3H), 1.87 (dd, $J = 5.7, 12.9$ Hz, 1H), 2.27 (dt, $J = 3.3, 12.6$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.51 (dd, $J = 4.8, 12.0$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 6.3, 18.6$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.35 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.63 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.68 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H).

40

【0113】

(実施例 33、34)

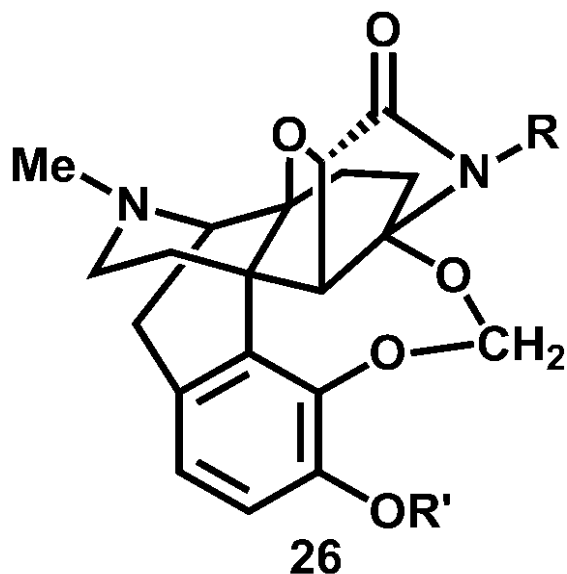
(1S, 3aS, 5aS, 6R, 11bR, 11cR) - 1 - メトキシ - 7 - メチル - 11 - (4 - メチルベンジル) - 5, 6, 7, 8, 9a, 11b - ヘキサヒドロ - 8a, 11a - エタノ - 4, 8 - メタノ - 9, 12, 14 - トリオキサ - 7, 11 - ジアザベンゾ [a] ベンゾ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3 - gh] ペンタレン - 10 (11H) - オン (26a) および (1S, 3aS, 5aS, 6R, 11bR, 11cR) - 1 - メトキシ - 7 - メチル - 11 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 5, 6, 7, 8, 9a, 11b - ヘキサヒドロ - 8a, 11a - エタノ - 4, 8 - メタノ - 9, 12, 14 - トリオ

50

キサ - 7 , 11 - ジアザベンゾ [a] ベンゾ [4 , 5] シクロオクタ [1 , 2 , 3 - g h]
] ペンタレン - 10 (11 H) - オン (26 b) の合成

【 0114 】

【 化 38 】



a : R = *p*-CH₃C₆H₄CH₂

b : R = *p*-PyCH₂

10

【 0115 】

20

実施例 22 の方法に従い、化合物 19 の代わりに実施例 32 で得られた化合物 25 を用い、(2 - プロモエチル) ベンゼンの代わりに、塩化 *p* - メチルベンジルおよび 4 - (プロモメチル) ピリジン・臭化水素酸塩を用い、表題化合物 26 a (46 %)、および 26 b (13 %) を得た。

化合物 26 a :

¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) : 1.01 - 1.12 (m , 1 H) , 1.24 - 1.41 (m , 2 H) , 1.45 - 1.64 (m , 2 H) , 1.90 (dt , J = 5.7 , 12.9 Hz , 1 H) , 2.20 - 2.34 (m , 1 H) , 2.28 (s , 3 H) , 2.42 (s , 3 H) , 2.50 (dd , J = 4.8 , 12.0 Hz , 1 H) , 2.74 (dd , J = 6.3 , 18.6 Hz , 1 H) , 3.27 (d , J = 6.3 Hz , 1 H) , 3.33 (d , J = 18.6 Hz , 1 H) , 3.48 (d , J = 6.0 Hz , 1 H) , 3.83 (s , 3 H) , 4.32 (d , J = 14.4 Hz , 1 H) , 4.40 (d , J = 14.7 Hz , 1 H) , 4.71 (d , J = 6.0 Hz , 1 H) , 4.81 (d , J = 7.2 Hz , 1 H) , 5.74 (d , J = 7.2 Hz , 1 H) , 6.83 (d , J = 8.4 Hz , 1 H) , 6.96 (d , J = 8.4 Hz , 1 H) , 7.05 (d , J = 7.8 Hz , 2 H) , 7.28 (d , J = 8.1 Hz , 2 H) .

30

化合物 26 b :

¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) : 1.12 (dd , J = 6.3 , 14.7 Hz , 1 H) , 1.33 - 1.73 (m , 4 H) , 1.92 (dd , J = 5.7 , 12.9 Hz , 1 H) , 2.22 - 2.36 (m , 1 H) , 2.43 (s , 3 H) , 2.52 (dd , J = 5.1 , 12.3 Hz , 1 H) , 2.77 (dd , J = 6.3 , 18.6 Hz , 1 H) , 3.30 (d , J = 6.3 Hz , 1 H) , 3.36 (d , J = 18.6 Hz , 1 H) , 3.56 (d , J = 5.7 Hz , 1 H) , 3.84 (s , 3 H) , 4.25 (d , J = 15.0 Hz , 1 H) , 4.44 (d , J = 15.3 Hz , 1 H) , 4.76 (d , J = 6.0 Hz , 1 H) , 4.80 (d , J = 7.5 Hz , 1 H) , 5.70 (d , J = 7.5 Hz , 1 H) , 6.85 (d , J = 8.4 Hz , 1 H) , 6.99 (d , J = 8.4 Hz , 1 H) , 7.30 (d , J = 5.7 Hz , 2 H) , 8.51 (d , J = 6.3 Hz , 2 H) .

40

50

【 0 1 1 6 】

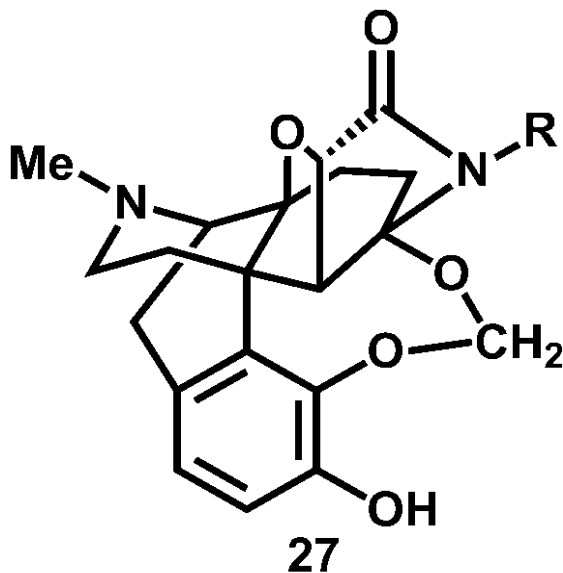
(実 施 例 3 5、 3 6)

(1 S , 3 a S , 5 a S , 6 R , 1 1 b R , 1 1 c R) - 1 - ヒ ド ロ キ シ - 7 - メ チ ル - 1 1 - (4 - メ チ ル ベ ン ジ ル) - 5 , 6 , 7 , 8 , 9 a , 1 1 b - ヘ キ サ ヒ ド ロ - 8 a , 1 1 a - エ タ ノ - 4 , 8 - メ タ ノ - 9 , 1 2 , 1 4 - ト リ オ キ サ - 7 , 1 1 - ジ ア ザ ベ ン ゾ [a] ベ ン ゾ [4 , 5] シ ク ロ オ ク タ [1 , 2 , 3 - g h] ペ ン タ レ ン - 1 0 (1 1 H) - オ ン (2 7 a) ま た は (1 S , 3 a S , 5 a S , 6 R , 1 1 b R , 1 1 c R) - 1 - ヒ ド ロ キ シ - 7 - メ チ ル - 1 1 - (ピ リ ジ ン - 4 - イ ル メ チ ル) - 5 , 6 , 7 , 8 , 9 a , 1 1 b - ヘ キ サ ヒ ド ロ - 8 a , 1 1 a - エ タ ノ - 4 , 8 - メ タ ノ - 9 , 1 2 , 1 4 - ト リ オ キ サ - 7 , 1 1 - ジ ア ザ ベ ン ゾ [a] ベ ン ゾ [4 , 5] シ ク ロ オ ク タ [1 , 2 , 3 - g h] ペ ン タ レ ン - 1 0 (1 1 H) - オ ン (2 7 b) の 合 成

10

【 0 1 1 7 】

【 化 3 9 】

a : R = *p*-CH₃C₆H₄CH₂b : R = *p*-PyCH₂

20

【 0 1 1 8 】

30

実 施 例 2 の 方 法 に 従 い、 化 合 物 5 の 代 わ り に、 実 施 例 3 3 で 得 ら れ た 化 合 物 2 6 a お よ び 実 施 例 3 4 で 得 ら れ た 化 合 物 2 6 b を 用 い、 表 題 化 合 物 2 7 a (8 2 %) お よ び 2 7 b (4 8 %) を 得 た。

化 合 物 2 7 a :

¹H NMR (3 0 0 M H z , C D C l 3) : 1 . 0 2 - 1 . 1 6 (m , 1 H) , 1 . 3 2 (b r d , J = 1 4 . 4 H z , 1 H) , 1 . 3 8 - 1 . 7 1 (m , 3 H) , 1 . 8 8 (d t , J = 5 . 7 , 1 2 . 9 H z , 1 H) , 2 . 2 0 - 2 . 3 4 (m , 1 H) , 2 . 2 8 (s , 3 H) , 2 . 4 2 (s , 3 H) , 2 . 5 0 (d d , J = 4 . 5 , 1 2 . 3 H z , 1 H) , 2 . 7 5 (d d , J = 6 . 3 , 1 8 . 9 H z , 1 H) , 3 . 2 4 - 3 . 3 6 (m , 2 H) , 3 . 4 4 (d , J = 6 . 0 H z , 1 H) , 4 . 3 2 (d , J = 1 4 . 7 H z , 1 H) , 4 . 4 2 (d , J = 1 4 . 7 H z , 1 H) , 4 . 7 0 (d , J = 5 . 7 H z , 1 H) , 4 . 8 8 (d , J = 7 . 2 H z , 1 H) , 5 . 7 9 (d , J = 7 . 2 H z , 1 H) , 6 . 8 0 - 6 . 9 1 (m , 2 H) , 7 . 0 5 . (d , J = 7 . 8 H z , 2 H) , 7 . 2 7 (d , J = 7 . 8 H z , 2 H) .

40

化 合 物 2 7 b :

¹H NMR (3 0 0 M H z , C D C l 3) : 1 . 1 4 - 1 . 3 0 (m , 1 H) , 1 . 3 7 (d d , J = 2 . 4 , 1 3 . 5 H z , 1 H) , 1 . 5 0 - 1 . 8 3 (m , 3 H) , 1 . 9 2 (d t , J = 5 . 7 , 1 2 . 6 H z , 1 H) , 2 . 2 2 - 2 . 3 5 (m , 1 H)

50

, 2.43 (s, 3H), 2.48 - 2.57 (m, 1H), 2.79 (dd, J = 6.6, 18.6 Hz, 1H), 3.27 - 3.39 (m, 2H), 3.54 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.52 (d, J = 5.4 Hz, 2H).

【0119】

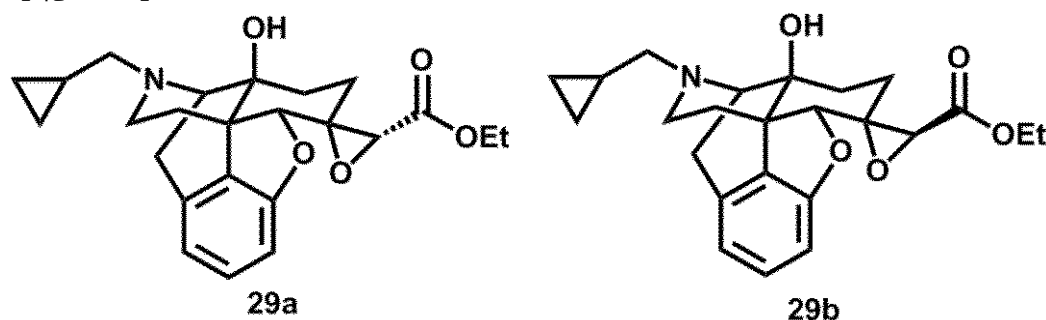
(参考例19, 20)

(5R, 6S, 6'R, 9R, 13S, 14S) - 17 - (シクロプロピルメチル) - 4, 5 - エポキシ - 6, 6' - エポキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - メチルモルヒナン - 6' - カルボン酸エチル (29a) および (5R, 6S, 6'S, 9R, 13S, 14S) - 17 - (シクロプロピルメチル) - 4, 5 - エポキシ - 6, 6' - エポキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - メチルモルヒナン - 6' - カルボン酸エチル (29b) の合成

10

【0120】

【化40】



20

【0121】

アルゴン雰囲気下、60%水素化ナトリウム(40mg, 1.0mmol)をTHF(1mL)に懸濁し、-78℃に冷却後クロロ酢酸エチル(1.07mL, 1.0mmol)、化合物28[(5R, 9R, 13S, 14S) - 17 - (シクロプロピルメチル) - 4, 5 - エポキシ - 14 - ヒドロキシモルヒナン - 6 - オン: Heterocycles 1994, 38, 877に記載の化合物](65.1mg, 0.2mmol)のTHF(1mL)溶液を加え室温で12時間攪拌した。反応液を氷冷下、蒸留水にあげ、クロロホルムで3回抽出した。有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物を分取TLCにて精製し、無色油状物として表題化合物29a(47.9mg, 58%)および29b(20.8mg, 25%)。

30

化合物29a:

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 0.06 - 0.21 (m, 2H), 0.48 - 0.61 (m, 2H), 0.78 - 0.96 (m, 1H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.41 - 1.73 (m, 4H), 2.07 - 2.39 (m, 3H), 2.39 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.61 - 2.74 (m, 2H), 3.09 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.60 (s, 1H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.70 (s, 1H), 6.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.8 Hz, 1H).

40

化合物29b:

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 0.10 - 0.19 (m, 2H), 0.48 - 0.61 (m, 2H), 0.78 - 0.92 (m, 1H), 1.23 - 1.77 (m, 4H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.91 (ddd, J = 6.3

50

, 7.8, 14.1 Hz, 1H), 2.12 - 2.26 (m, 2H), 2.37 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.60 - 2.72 (m, 2H), 3.11 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 4.37 - 4.49 (m, 2H), 4.71 (s, 1H), 6.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.8 Hz, 1H)

【0122】

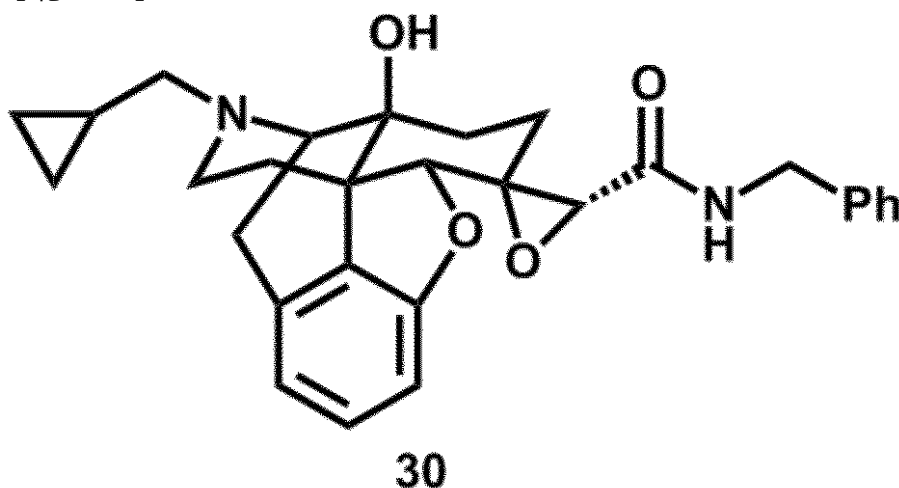
(参考例21)

(5R, 6S, 6'R, 9R, 13S, 14S) - N - ベンジル - 17 - (シクロプロピルメチル) - 4, 5 - エポキシ - 6, 6' - エポキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - メチルモルヒナン - 6' - カルボキサミド (30) の合成

10

【0123】

【化41】



20

【0124】

参考例1の方法に従い、化合物1aの代わりに参考例19で得られた化合物29aを用い、表題化合物30(66%)を得た。

30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.08 - 0.18 (m, 2H), 0.48 - 0.60 (m, 2H), 0.77 - 0.92 (m, 1H), 1.26 (td, J = 3.6, 14.4 Hz, 1H), 1.41 - 1.66 (m, 3H), 2.11 (dt, J = 3.9, 12.0 Hz, 1H), 2.22 - 2.42 (m, 4H), 2.57 - 2.72 (m, 2H), 3.02 - 3.16 (m, 2H), 3.64 (s, 1H), 4.38 (dd, J = 5.7, 14.4 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 6.0, 14.4 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 5.16 (br s, 1H), 6.39 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 - 7.32 (m, 5H).

40

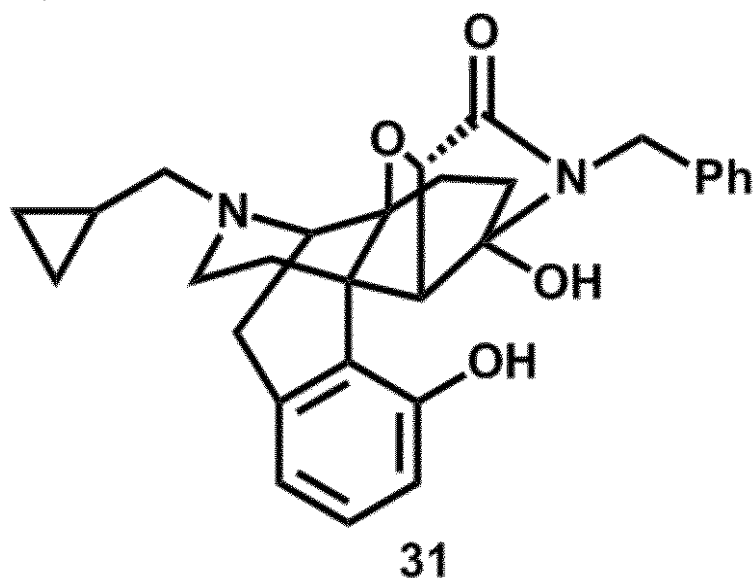
【0125】

(参考例22)

(1S, 3aS, 5aS, 6R, 11bR, 11cR) - 3 - ベンジル - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3a, 11 - ジヒドロキシ - 1, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c - オクタヒドロ - 2H - 6, 11b - (イミノエタノ) - 1, 5a - エポキシナフト[1, 2-e]インドール - 2 - オン (31) の合成

【0126】

【化 4 2】



10

【0127】

参考例 5 の方法に従い、化合物 2 b の代わりに参考例 2 1 で得られた化合物 3 0 を用い、表題化合物 3 1 (46%) を得た。

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 0.00 - 0.10 (m, 2H), 0.34 - 0.47 (m, 2H), 0.66 - 0.81 (m, 2H), 0.98 - 1.16 (m, 2H), 1.19 - 1.29 (m, 1H), 1.47 - 1.60 (m, 1H), 1.63 - 1.77 (m, 1H), 1.83 - 1.96 (m, 1H), 2.27 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.86 - 2.96 (m, 2H), 3.22 - 3.42 (m, 3H), 4.21 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.88 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.12 - 7.37 (m, 5H).

【0128】

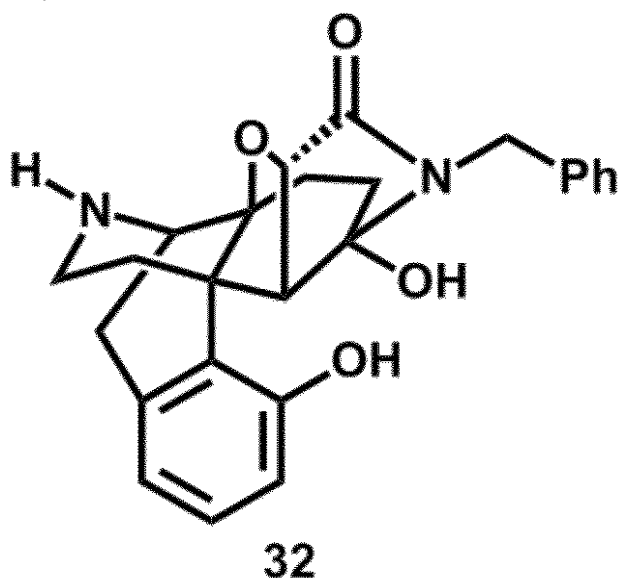
30

(参考例 23)

(1S, 3aS, 5aS, 6R, 11bR, 11cR) - 3 - ベンジル - 3a, 11 - ジヒドロキシ - 1, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c - オクタヒドロ - 2H - 6, 11b - (イミノエタノ) - 1, 5a - エポキシナフト[1, 2-e]インドール - 2 - オン (32) の合成

【0129】

【化 4 3】



10

【 0 1 3 0】

参考例 6 の方法に従い、化合物 4 の代わりに参考例 2 2 で得られた化合物 3 1 を用い、表題化合物 3 2 (4 2 %) を得た。

20

^1H NMR (3 0 0 MHz , CDCl_3) : 0 . 7 2 - 0 . 8 7 (m , 1 H) , 0 . 9 7 - 1 . 2 6 (m , 3 H) , 1 . 4 2 - 1 . 5 8 (m , 2 H) , 2 . 2 4 - 2 . 3 8 (m , 1 H) , 2 . 4 6 - 2 . 5 7 (m , 1 H) , 2 . 7 9 (d , $J = 1 8 . 3 \text{ Hz}$, 1 H) , 3 . 2 2 (d , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$, 1 H) , 3 . 2 8 - 3 . 4 7 (m , 2 H) , 4 . 1 4 (d , $J = 1 5 . 0 \text{ Hz}$, 1 H) , 4 . 3 9 (d , $J = 1 5 . 0 \text{ Hz}$, 1 H) , 4 . 5 0 (d , $J = 5 . 7 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 5 3 - 6 . 6 5 (m , 2 H) , 6 . 9 2 (t , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 1 2 - 7 . 3 7 (m , 5 H) .

【 0 1 3 1】

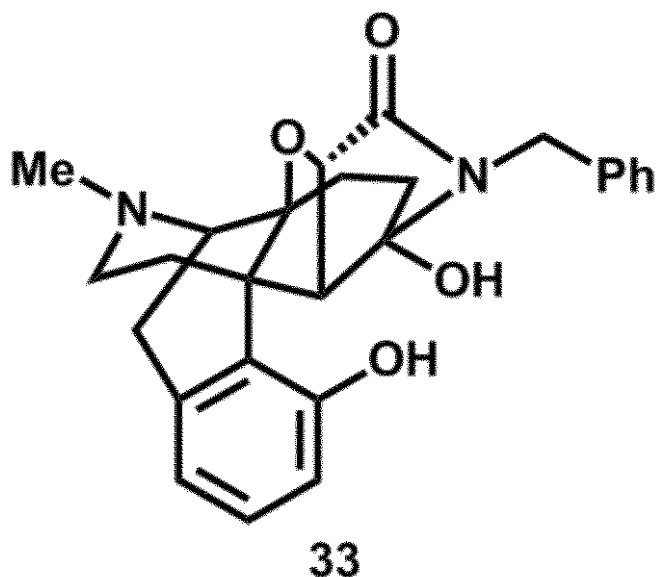
(参考例 2 4)

(1 S , 3 a S , 5 a S , 6 R , 1 1 b R , 1 1 c R) - 3 - ベンジル - 3 a , 1 1 - ジヒドロキシ - 1 4 - メチル - 1 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 1 1 c - オクタヒドロ - 2 H - 6 , 1 1 b - (イミノエタノ) - 1 , 5 a - エポキシナフト [1 , 2 - e] インドール - 2 - オン (3 3) の合成

30

【 0 1 3 2】

【化 4 4】



40

50

【0133】

参考例7の方法に従い、化合物9の代わりに参考例23で得られた化合物32を用い、表題化合物33(76%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 0.68 - 0.82 (m, 1H), 1.01 - 1.18 (m, 2H), 1.22 - 1.33 (m, 1H), 1.50 - 1.62 (m, 1H), 1.66 - 1.78 (m, 1H), 1.86 - 1.97 (m, 1H), 2.19 - 2.31 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.83 - 3.11 (m, 3H), 3.40 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.91 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.16 - 7.37 (m, 5H).

10

【0134】

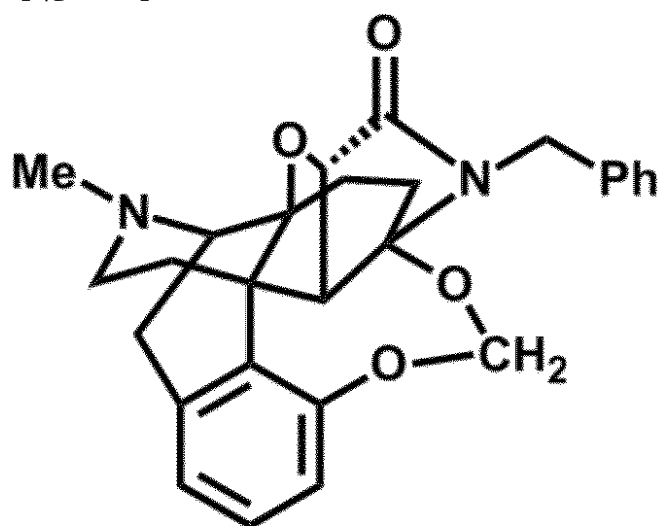
(実施例37)

(4bR, 8R, 8aS, 9aS, 11aS, 11bR) - 11 - ベンジル - 7 - メチル - 5, 6, 7, 8, 9a, 11b - ヘキサヒドロ - 8a, 11a - エタノ - 4, 8 - メタノ - 9, 12, 14 - トリオキサ - 7, 11 - ジアザベンゾ[*a*]ベンゾ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-*gh*]ペンタレン - 10 (11H) - オン (34) の合成

【0135】

【化45】

20



34

30

【0136】

実施例5の方法に従い、化合物10dの代わりに参考例24で得られた化合物33を用い、表題化合物34(定量的)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.02 - 1.13 (m, 1H), 1.20 - 1.40 (m, 2H), 1.48 - 1.66 (m, 2H), 1.91 (dt, $J = 5.7, 12.9$ Hz, 1H), 2.26 (dt, $J = 5.7, 12.3$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.52 (dd, $J = 4.8, 12.3$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 6.3, 18.9$ Hz, 1H), 3.31 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J = 18.9$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.71 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 0.9, 7.8$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 0.9, 7.8$ Hz, 1H), 7.16 - 7.30 (m, 4H), 7.35 - 7.43 (m, 2H).

40

50

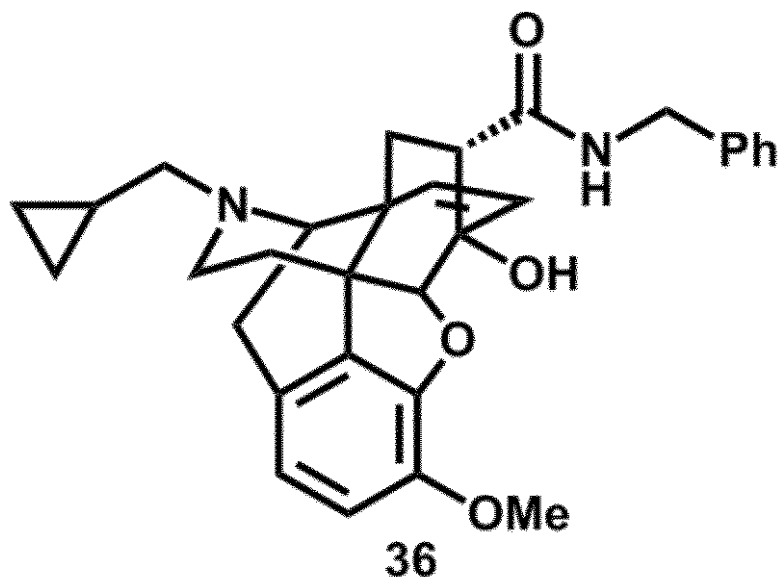
【0137】

(参考例25)

(5R, 6R, 7S, 9R, 13S, 14R) - N - ベンジル - 17 - (シクロプロピルメチル) - 4, 5 - エポキシ - 6 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 6, 14 - エテノモルヒナン - 7 - カルボキサミド (36) の合成

【0138】

【化46】



10

20

【0139】

アルゴン雰囲気下、化合物35 [5R, 6R, 7S, 9R, 13S, 14R) - N - ベンジル - 17 - (シクロプロピルメチル) - 4, 5 - エポキシ - 3, 6 - ジメトキシ - 6, 14 - エテノモルヒナン - 7 - カルボキサミド: *Bioorg. Med. Chem.* 2004, 12, 4133に記載の化合物] (402 mg, 0.83 mmol) を DMF (10 mL) に溶解し、炭酸カリウム (276 mg, 2.0 mmol)、ヨウ化メチル (61.9 μ L, 1.0 mmol) を加え、遮光下室温で24時間攪拌した。その後ヨウ化メチル (20.6 μ L, 0.33 mmol) を加え6時間攪拌した。反応液を蒸留水にあけ、酢酸エチルで3回抽出し有機層を合わせ、蒸留水で2回洗浄後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、白色アモルファスとして表題化合物36 (379 mg, 92%) を得た。

30

40

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl₃): 0.06 - 0.21 (m, 2H), 0.43 - 0.57 (m, 2H), 0.76 - 0.90 (m, 1H), 1.65 (dd, $J = 6.0, 12.9$ Hz, 1H), 1.83 (dd, $J = 2.4, 13.2$ Hz, 1H), 2.00 (dt, $J = 5.7, 12.6$ Hz, 1H), 2.27 - 2.48 (m, 4H), 2.57 (dd, $J = 6.0, 9.6$ Hz, 1H), 2.71 (dd, $J = 4.8, 12.0$ Hz, 1H), 3.03 - 3.17 (m, 2H), 3.56 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.69 - 3.88 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.33 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.47 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.76 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.46 - 6.56 (m, 2H), 6.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.19 - 7.35 (m, 5H).

【0140】

(参考例26)

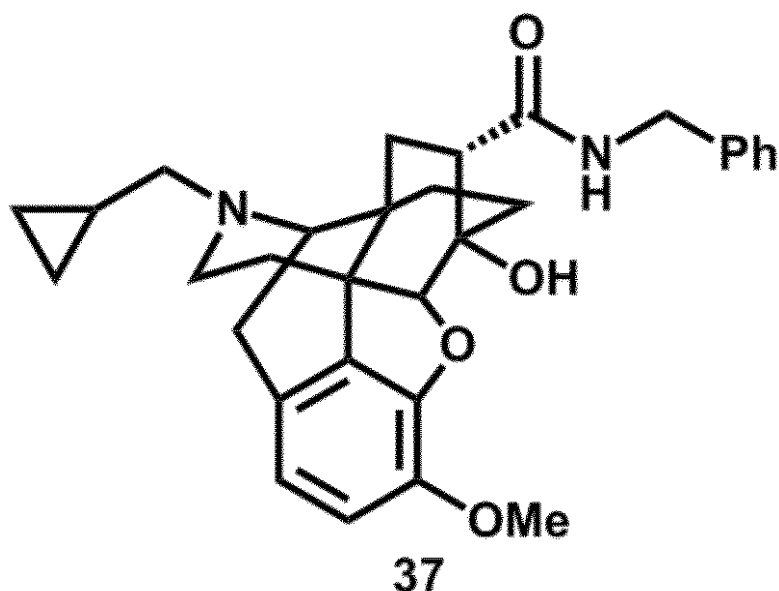
N - ベンジル - 17 - (シクロプロピルメチル) - 4, 5 - エポキシ - 6 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 6, 14 - エタノモルヒナン - 7 - カルボキサミド (37) の

50

合成

【0141】

【化47】



10

【0142】

20

参考例25で得られた化合物36(99.7mg, 0.20mmol)をボンベンロール中メタノール(15mL)溶解し、10%パラジウム-活性炭素(21.3mg, 0.020mmol)を加え、水素雰囲気(0.5MPa)下、50で24時間攪拌した。反応液をセライトろ過後濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、無色油状物として表題化合物37(89.6mg, 90%)を得た。

^1H NMR (300MHz, CDCl₃): 0.05 - 0.14 (m, 2H), 0.42 - 0.53 (m, 2H), 0.59 - 0.86 (m, 2H), 1.22 - 1.37 (m, 2H), 1.63 - 1.74 (m, 1H), 2.01 - 2.40 (m, 6H), 2.46 - 2.69 (m, 3H), 2.87 (ddd, $J = 3.9, 11.4, 13.5$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.11 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.25 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 6.53 (br t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.21 - 7.34 (m, 5H).

30

【0143】

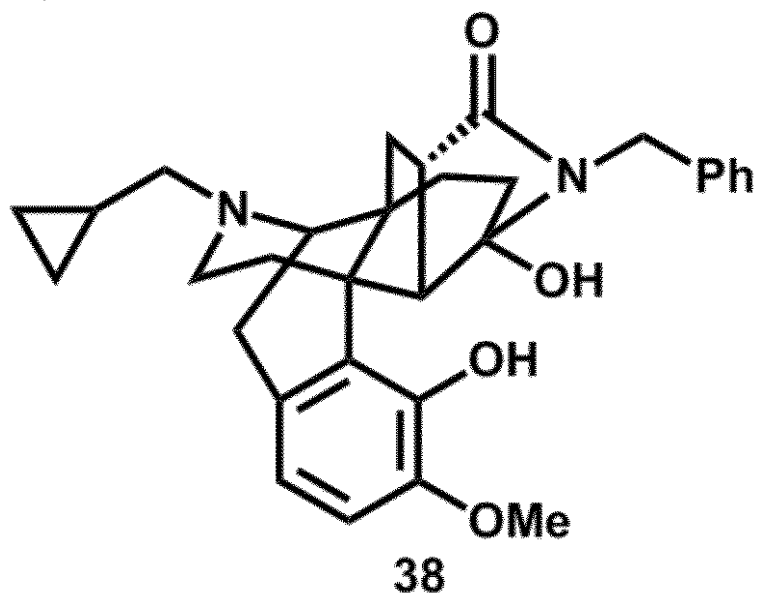
(参考例27)

(1S, 3aS, 5aS, 6R, 11bS, 11cS) - 3 - ベンジル - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3a, 11 - ジヒドロキシ - 10 - メトキシ - 1, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c - オクタヒドロ - 2H - 6, 11b - (イミノエタノ) - 1, 5a - メタノナフト[1, 2 - e]インドール - 2 - オン(38)の合成

40

【0144】

【化 4 8】



10

【0145】

参考例 4 の方法に従い、化合物 2 a の代わりに参考例 2 6 で得られた化合物 3 7 を用い、表題化合物 3 8 (77%) を得た。

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 0.02 - 0.18 (m, 2H), 0.37 - 0.56 (m, 2H), 0.71 - 1.07 (m, 3H), 1.20 - 1.64 (m, 4H), 1.73 (dt, $J = 4.8, 12.6$ Hz, 1H), 1.88 - 2.03 (m, 1H), 2.18 - 2.39 (m, 2H), 2.50 - 2.67 (m, 1H), 2.92 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 3.08 - 3.23 (m, 2H), 3.27 - 3.44 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.36 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 7.13 - 7.29 (m, 3H), 7.39 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H).

【0146】

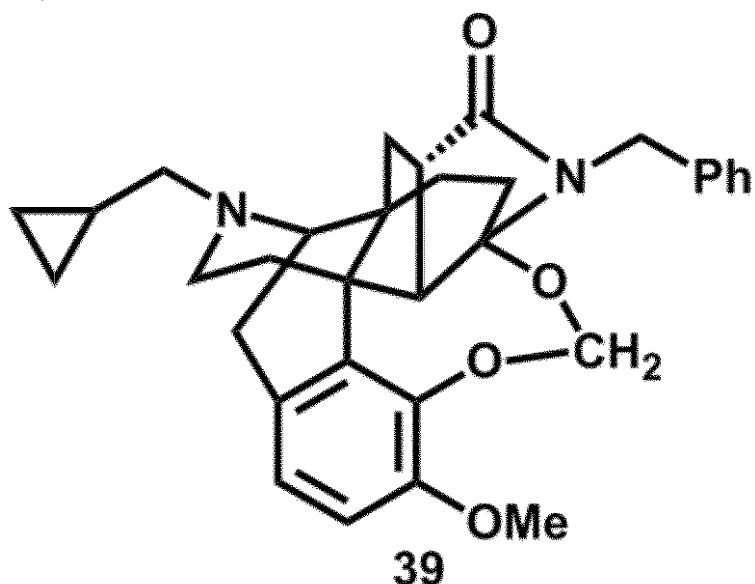
30

(実施例 38)

(4bS, 8R, 8aS, 9aS, 11aS, 11bS) - 11 - ベンジル - 7 - (シクロペンチルメチル) - 1 - メトキシ - 5, 6, 7, 8, 9a, 11b - ヘキサヒドロ - 8a, 11a - エタノ - 4, 8 - メタノ - 12, 14 - ジオキサ - 7, 11 - ジアザベンゾ [a]ベンゾ [4, 5]シクロオクタ [1, 2, 3 - gh]ペンタレン - 10 (11H) - オン (39) の合成

【0147】

【化 4 9】



10

【 0 1 4 8 】

実施例 4 の方法に従い、化合物 10 d の代わりに参考例 27 で得られた化合物 38 を用い、表題化合物 39 (60%) を得た。

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.04 - 0.17 (m, 2H), 0.39 - 0.54 (m, 2H), 0.72 - 0.89 (m, 1H), 0.91 - 1.59 (m, 6H), 1.73 (dt, $J = 5.7, 12.9$ Hz, 1H), 2.13 (dt, $J = 3.6, 12.3$ Hz, 1H), 2.23 - 2.41 (m, 2H), 2.59 (dd, $J = 5.1, 12.0$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J = 6.0, 18.6$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 3.06 - 3.23 (m, 2H), 3.34 - 3.49 (m, 1H), 3.52 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.29 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.12 - 7.30 (m, 3H), 7.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H).

30

【 0 1 4 9 】

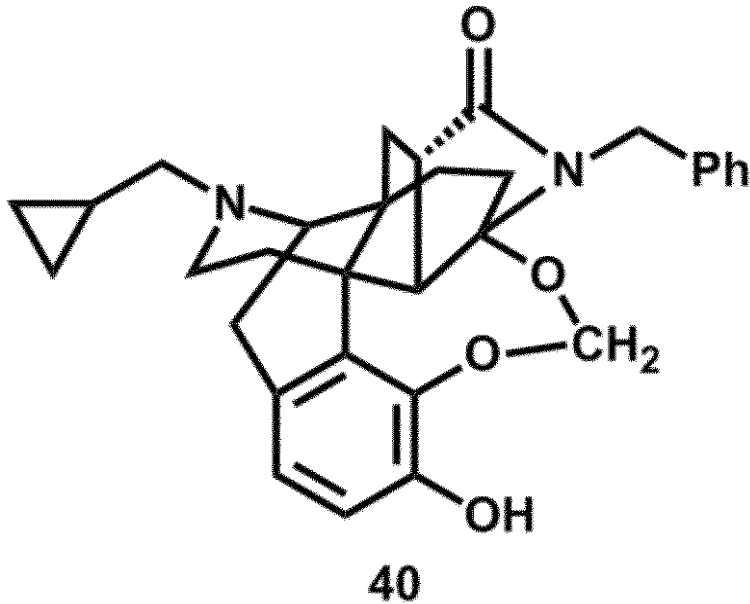
(実施例 39)

(4bS, 8R, 8aS, 9aS, 11aS, 11bS) - 11 - ベンジル - 7 - (シクロプロピルメチル) - 1 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8, 9a, 11b - ヘキサヒドロ - 8a, 11a - エタノ - 4, 8 - メタノ - 12, 14 - ジオキサ - 7, 11 - ジアザベンゾ [a] ベンゾ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3 - gh] ペンタレン - 10 (11H) - オン (40) の合成

【 0 1 5 0 】

40

【化50】



10

【0151】

実施例2の方法に従い、化合物5の代わりに実施例38で得られた化合物39を用い、表題化合物40(34%)を得た。

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 0.03 - 0.13 (m, 2H), 0.40 - 0.53 (m, 2H), 0.71 - 0.88 (m, 1H), 0.95 - 1.19 (m, 3H), 1.42 - 1.65 (m, 3H), 1.72 (dt, $J = 5.4, 12.9$ Hz, 1H), 2.11 (dt, $J = 3.6, 12.3$ Hz, 1H), 2.32 - 2.40 (m, 2H), 2.58 (dd, $J = 5.1, 12.0$ Hz, 1H), 2.72 - 2.84 (m, 1H), 3.04 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.11 - 3.26 (m, 2H), 3.34 - 3.49 (m, 2H), 4.32 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.14 - 7.31 (m, 3H), 7.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H).

30

【0152】

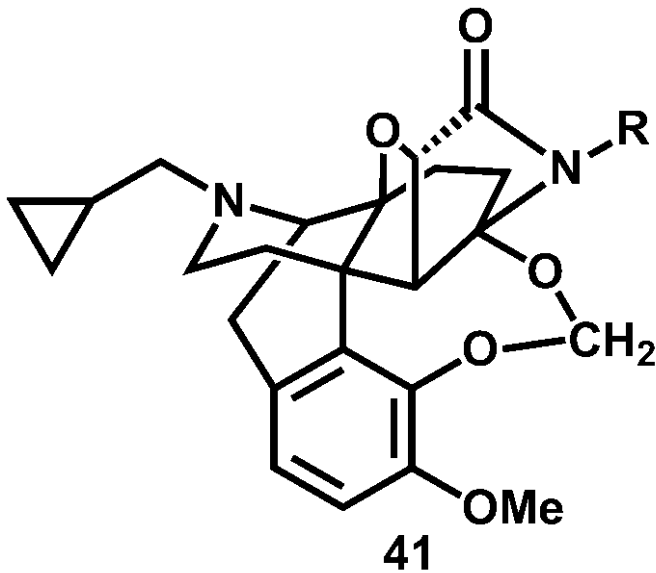
(実施例40、41)

(1S, 3aS, 5aS, 6R, 11bR, 11cR) - 1 - メトキシ - 7 - (シクロプロピルメチル) - 11 - (4 - トリフルオロメトキシベンジル) - 5, 6, 7, 8, 9a, 11b - ヘキサヒドロ - 8a, 11a - エタノ - 4, 8 - メタノ - 9, 12, 14 - トリオキサ - 7, 11 - ジアザベンゾ [a] ベンゾ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3 - gh] ペンタレン - 10 (11H) - オン (41a) および (1S, 3aS, 5aS, 6R, 11bR, 11cR) - 11 - (4 - クロロベンジル) - 1 - メトキシ - 7 - (シクロプロピルメチル) - 5, 6, 7, 8, 9a, 11b - ヘキサヒドロ - 8a, 11a - エタノ - 4, 8 - メタノ - 9, 12, 14 - トリオキサ - 7, 11 - ジアザベンゾ [a] ベンゾ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3 - gh] ペンタレン - 10 (11H) - オン (41b) の合成

40

【0153】

【化 5 1】



a : R = *p*-F₃COC₆H₄CH₂
b : R = *p*-ClC₆H₄CH₂

10

【 0 1 5 4】

実施例 2 2 の方法に従い、(2-ブロモエチル)ベンゼンの代わりに、臭化 *p*-トリフルオロメトキシベンジルおよび塩化 *p*-クロロベンジルを用い、4 1 a (5 2 %) および 4 1 b (7 1 %) を得た。

20

化合物 4 1 a :

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.04 - 0.16 (m, 2H), 0.41 - 0.60 (m, 2H), 0.86 - 1.02 (m, 1H), 1.10 (dt, J = 6.3, 14.4 Hz, 1H), 1.23 - 1.72 (m, 4H), 1.92 (dt, J = 5.7, 12.9 Hz, 1H), 2.17 - 2.34 (m, 2H), 2.60 - 2.83 (m, 3H), 3.25 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.33 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.06 - 7.16 (m, 2H), 7.39 - 7.50 (m, 2H).

30

化合物 4 1 b :

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.03 - 0.18 (m, 2H), 0.41 - 0.62 (m, 2H), 0.83 - 1.02 (m, 1H), 1.07 (dd, J = 6.6, 14.4 Hz, 1H), 1.22 - 1.70 (m, 4H), 1.91 (dt, J = 5.4, 12.9 Hz, 1H), 2.16 - 2.37 (m, 2H), 2.60 - 2.83 (m, 3H), 3.25 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 4.74 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 - 7.26 (m, 2H), 7.30 - 7.38 (m, 2H).

40

【 0 1 5 5】

(実施例 4 2、4 3)

(1S, 3aS, 5aS, 6R, 11bR, 11cR) - 1 - ヒドロキシ - 7 - (シクロプロピルメチル) - 11 - (4 - トリフルオロメトキシベンジル) - 5, 6, 7, 8, 9

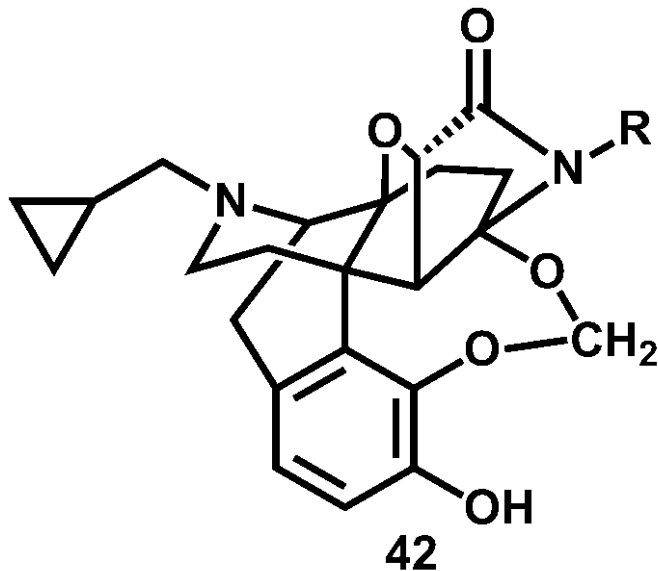
50

a, 11b - ヘキサヒドロ - 8a, 11a - エタノ - 4, 8 - メタノ - 9, 12, 14 - トリオキサ - 7, 11 - ジアザベンゾ [a] ベンゾ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3 - gh] ペンタレン - 10 (11H) - オン (42a) および (1S, 3aS, 5aS, 6R, 11bR, 11cR) - 11 - (4 - クロロベンジル) - 1 - ヒドロキシ - 7 - (シクロプロピルメチル) - 5, 6, 7, 8, 9a, 11b - ヘキサヒドロ - 8a, 11a - エタノ - 4, 8 - メタノ - 9, 12, 14 - トリオキサ - 7, 11 - ジアザベンゾ [a] ベンゾ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3 - gh] ペンタレン - 10 (11H) - オン (42b) の合成

【 0 1 5 6 】

【 化 5 2 】

10



a : R = *p*-F₃COC₆H₄CH₂
b : R = *p*-ClC₆H₄CH₂

20

【 0 1 5 7 】

実施例 2 の方法に従い、化合物 5 の代わりに、実施例 40 で得られた化合物 41a および実施例 41 で得られた化合物 41b を用い、表題化合物 42a (73%) および 42b (78%) を得た。

30

化合物 42a :

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.03 - 0.16 (m, 2H), 0.40 - 0.60 (m, 2H), 0.84 - 1.00 (m, 1H), 1.06 - 1.37 (m, 2H), 1.44 - 1.78 (m, 3H), 1.90 (dt, J = 5.4, 12.9 Hz, 1H), 2.16 - 2.35 (m, 2H), 2.54 - 2.84 (m, 3H), 3.22 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.81 - 6.92 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H).

40

化合物 42b :

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.05 - 0.17 (m, 2H), 0.42 - 0.59 (m, 2H), 0.83 - 1.02 (m, 1H), 1.04 - 1.18 (m, 1H), 1.22 - 1.76 (m, 4H), 1.90 (dt, J = 5.4, 12.9 Hz, 1H), 2.18 - 2.38 (m, 2H), 2.59 - 2.85 (m, 3H), 3.23 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.28 - 4.43 (m, 2H), 4.74 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.76 (d, J

50

= 7.2 Hz, 1H), 6.82 - 6.91 (m, 2H), 7.18 - 7.26 (m, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H).

【0158】

(実施例44)

(1) オピオイド受容体結合試験

本発明化合物のμ、およびオピオイド受容体に対する結合親和性を調べた。

方法：既報(J. Biol. Chem. 2001 276:15409-15414.)に準じてマウス大脳およびモルモット小脳膜画分を調製した。各オピオイド受容体に対する放射線リガンドとして[3H]DAMGO(μオピオイド受容体)、[3H]DPDPE(オピオイド受容体)、[3H]U69,593(オピオイド受容体)を用いた。μおよび受容体のアッセイはマウス大脳膜画分、受容体のアッセイはモルモット小脳膜画分を用いた。非特異的結合は、μ：DAMGO、：DPDPE、：U69,593をそれぞれ1μMで用いた。各受容体膜画分と放射線リガンド及び各種濃度の検体を所定の時間反応させ、B/F分離後、液体シンチレーションカウンターにてフィルター上に残存する放射エネルギーを測定し、被験化合物の結合阻害率(IC50値)を算出した。Ki値は、得られたIC50値から下式を用いて算出した。

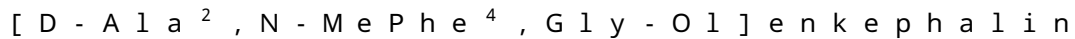
Ki = IC50 / (1 + L / Kd)

L：用いた放射性リガンドの濃度

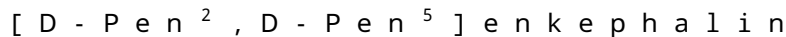
Kd：放射性リガンドのKd値

また、オピオイド受容体における-受容体選択性は、μまたはに対するKi値とに対するKi値との比(μ/または/)を算出して求めた。

DAMGO：



DPDPE：



【0159】

【表1】

化合物 ¹⁾	結合親和性 (Ki, nM)	δ-受容体選択性 (Ki値比)	
	δ	μ/δ	κ/δ
化合物6 (実施例2)	<1	10	>10
化合物12a (実施例12)	<10	>10	>100
化合物12e (実施例16)	<10	>10	>10
化合物12g (実施例18)	<10	>10	>100

【0160】

1) カンファースルホン酸塩を用いた。

表1に示すとおり、本発明の化合物は、オピオイド受容体に対して特異的な親和性を示した。

(2) オピオイド受容体機能試験

本発明化合物の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。ヒト μ 受容体発現 CHO 細胞と検体を $10 \mu\text{M}$ フォルスコリン存在下、アッセイバッファー ($1 \times \text{HBSS}$, 1M HEPES , $\text{pH } 7.4$, 250mM IBMX (Isobutylmethylxanthine), $7.5\% \text{BSA}$) 中で 30 分間インキュベーションした。キット中の cAMP 検出試薬を添加し、 1 時間後に EnVision プレートリーダー (パーキンエルマー社) による時間分解蛍光測定を行った。 665nm の蛍光値より検体の用量反応曲線を求め、 EC_{50} 値および E_{max} 値を算出した。 E_{max} 値は対照薬 DPDPE の最大反応を 100% とした時の、検体の最大反応の割合で求めた。

【0161】

【表 2】

化合物 ¹⁾	δ -アゴニスト活性	
	EC_{50} 値 (nM)	E_{max} (%)
化合物 6 (実施例 2)	< 10	41
化合物 12a (実施例 12)	< 300	92
化合物 16 (実施例 20)	< 10	80
DPDPE	23	100

10

【0162】

1) カンファースルホン酸塩を用いた。

20

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

(3) 鎮痛作用 (酢酸ライジング法)

ICR 系雄性マウスを 1 群 8 匹として用いた。被験物質を皮下投与 20 分後に 0.6% 酢酸水溶液 ($0.1 \text{mL} / 10 \text{g}$ 体重) を腹腔内投与し、その 5 分後から 20 分間に発現するライジング数を計測した。

30

本実験において、実施例 16 に記載の化合物 (12e) のカンファースルホン酸塩は、 $10 \text{mg} / \text{kg}$ の皮下投与で有意なライジング数減少作用を示し、鎮痛活性を有することが確認された。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 19/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 13/00	(2006.01)	A 6 1 P 13/00	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	

(72)発明者 中田 恵理子

埼玉県三郷市彦川戸1 - 2 2 日本ケミファ株式会社創薬研究所内

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 CB23 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA12 ZA36
ZA42 ZA81 ZA96 ZB11 ZC42