

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02016/167318

発行日 平成30年2月8日 (2018.2.8)

(43) 国際公開日 平成28年10月20日 (2016.10.20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 25/28 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/28	
<b>A 6 1 K 31/485 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/485	
<b>C O 7 D 489/09 (2006.01)</b>	C O 7 D 489/09 C S P	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 76 頁)

出願番号 特願2017-512578 (P2017-512578)  
 (21) 国際出願番号 PCT/JP2016/062006  
 (22) 国際出願日 平成28年4月14日 (2016.4.14)  
 (31) 優先権主張番号 特願2015-84402 (P2015-84402)  
 (32) 優先日 平成27年4月16日 (2015.4.16)  
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(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  
 (74) 代理人 100106909  
 弁理士 棚井 澄雄  
 (74) 代理人 100188558  
 弁理士 飯田 雅人  
 (72) 発明者 藤井 秀明  
 神奈川県相模原市南区北里1丁目15番1号 学校法人北里研究所内  
 (72) 発明者 平山 重人  
 神奈川県相模原市南区北里1丁目15番1号 学校法人北里研究所内

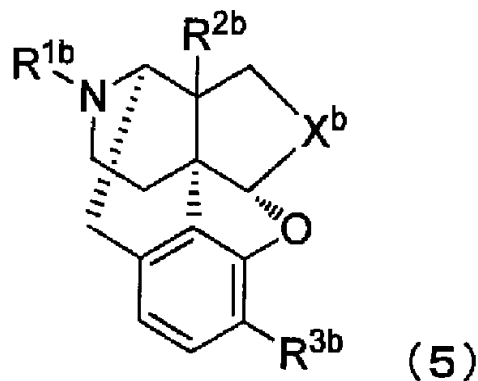
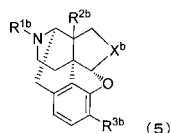
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 記憶改善剤及びその使用

(57) 【要約】

オピオイド 受容体のインバースアゴニストである化合物、その薬学的に許容される塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する記憶改善剤及び記憶改善用組成物、下記式(5)で表される化合物、その薬学的に許容される塩、又はそれらの溶媒和物。

[化1]



## 【特許請求の範囲】

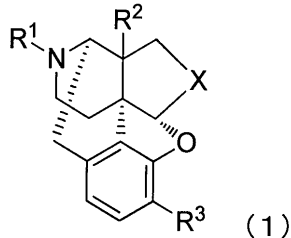
## 【請求項 1】

オピオイド 受容体のインバーサゴニストである化合物、その薬学的に許容される塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する、記憶改善剤。

## 【請求項 2】

前記インバーサゴニストが、下記式 (1) で表される化合物である、請求項 1 に記載の記憶改善剤。

## 【化 1】



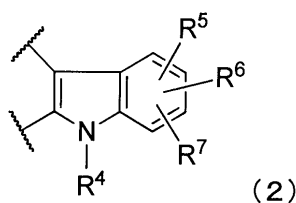
10

[式 (1) 中、 $R^1$  は、いずれも置換されていてもよい、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基、炭素数 4 ~ 7 のシクロアルキルアルキル基、炭素数 5 ~ 7 のシクロアルケニルアルキル基、炭素数 6 ~ 12 のアリール基、炭素数 6 ~ 12 のヘテロアリール基、炭素数 7 ~ 13 のアラールキル基、炭素数 4 ~ 7 のアルケニル基、アリル基、炭素数 1 ~ 5 のフラン - 2 - イルアルキル基、炭素数 1 ~ 5 のチオフェン - 2 - イルアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のハロゲン化アルキル基、炭素数 1 ~ 6 のアルキルカルボニル基、炭素数 1 ~ 6 のシクロアルキルカルボニル基、炭素数 7 ~ 13 のアリールカルボニル基、炭素数 6 ~ 12 のヘテロアリールカルボニル基、炭素数 6 ~ 12 のアリールアルキルカルボニル基、炭素数 6 ~ 12 のヘテロアリールアルキルカルボニル基、炭素数 1 ~ 6 のアルケニルカルボニル基を表し、 $R^2$  及び  $R^3$  は、それぞれ独立に、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数 1 ~ 5 のアルカノールオキシ基、炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ基、炭素数 7 ~ 13 のアリールカルボニルオキシ基又は炭素数 7 ~ 13 のアラールキルオキシ基を表し、 $X$  は、下記式 (2)

20

30

## 【化 2】



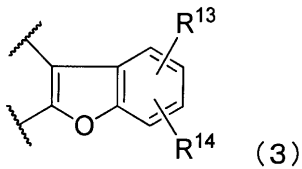
[式 (2) 中、 $R^4$  は、水素原子、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基若しくは炭素数 7 ~ 13 のアラールキル基を表し、 $R^5$ 、 $R^6$  及び  $R^7$  は、それぞれ独立に、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、ニトロ基、イソチオシアナト基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、フェニル基、アミノ基、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基、炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ基、炭素数 1 ~ 3 のヒドロキシアルキル基、炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基、 $SR^8$ 、 $SOR^8$ 、 $SO_2R^8$ 、 $(CH_2)_mCO_2R^8$  (但し、 $m$  は 0 ~ 3 の整数、 $R^8$  は炭素数 1 ~ 5 のアルキル基を表す。)、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $CONR^9R^{10}$  若しくは  $(CH_2)_nNR^9R^{10}$  (但し、 $n$  は 0 ~ 3 の整数、 $R^9$ 、 $R^{10}$  はそれぞれ独立に水素原子、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基若しくは炭素数 4 ~ 6 のシクロアルキルアルキル基を表す。) を表すか、又は  $R^7$  は前記定義に同じでかつ、 $R^5$  及び  $R^6$  を結合して (1) 炭素数 3 ~ 6 のアルキレン基 (但し、アルキレン部の水素は  $R^{11}$  ( $R^{11}$  は炭素数 1 ~ 5 のアルキル基、炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ基、炭素数 1 ~ 5 のアルカノイル基、炭素数 1 ~ 5 のヒドロキシアルキル基、 $SR^8$ 、 $SOR^8$ 、 $SO_2R$

40

50

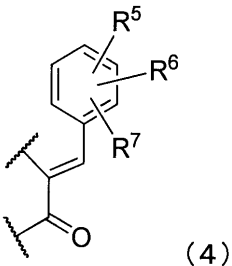
<sup>8</sup>、 $(CH_2)_m CO_2 R^8$ 、 $SO_2 NR^9 R^{10}$ 、 $CONR^9 R^{10}$ 、 $(CH_2)_n NR^9 R^{10}$  (但し、 $m$ 、 $n$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は前記定義に同じである。))で置換されていてもよく、かつアルキレン基はベンゼン環の隣接する炭素に結合して環を形成する。)、若しくは(2) -  $S = T - U = V -$  ( $S$ 、 $T$ 、 $U$ 及び $V$ は窒素原子若しくは $CH$  (但し、水素原子は $R^{12}$  ( $R^{12}$ はフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、ニトロ基、イソチオシアナト基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、フェニル基、炭素数1~5のアルキル基、炭素数1~5のアルコキシ基、炭素数1~3のヒドロキシアルキル基、 $SR^8$ 、 $SOR^8$ 、 $SO_2 R^8$ 、 $(CH_2)_m CO_2 R^8$ 、 $SO_2 NR^9 R^{10}$ 、 $CONR^9 R^{10}$ 若しくは $(CH_2)_n NR^9 R^{10}$  (但し、 $m$ 、 $n$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は前記定義に同じである。))で置換されていてもよく、かつベンゼン環の隣接する炭素に結合して環を形成する。))を表す。]又は下記式(3)

【化3】



[式(3)中、 $R^{13}$ 及び $R^{14}$ は、それぞれ独立に、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ニトロ基、アミノ基、炭素数1~5のアルキル基若しくは炭素数1~5のアルコキシ基を表すか、又は $R^{13}$ 及び $R^{14}$ が一緒になってベンゾ基を表す。]又は下記式(4)

【化4】



[式(4)中、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ は前記定義に同じである。]を表す。]

【請求項3】

前記 $R^1$ が、いずれも置換されていてもよい、ベンジル基、ヘテロアリアルメチル基、炭素数1~6のフルオロアルキル基、炭素数1~6のシクロアルキルカルボニル基、炭素数7~13のアリアルカルボニル基又は炭素数6~12のヘテロアリアルカルボニル基である、請求項1又は2に記載の記憶改善剤。

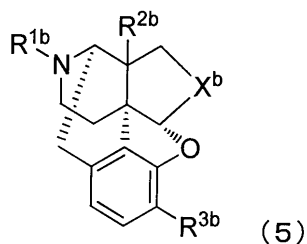
【請求項4】

請求項1~3のいずれか一項に記載の記憶改善剤及び薬学的に許容される担体を含有する記憶改善用組成物。

【請求項5】

下記式(5)で表される化合物、その薬学的に許容される塩、又はそれらの溶媒和物。

## 【化 5】



[式(5)中、 $R^{1b}$ は、いずれも置換されていてもよい、炭素数1~6のアルキルカルボニル基、炭素数1~6のシクロアルキルカルボニル基、炭素数7~13のアリールカルボニル基、炭素数6~12のヘテロアリールカルボニル基、炭素数6~12のアリールアルキルカルボニル基、炭素数6~12のヘテロアリールアルキルカルボニル基、炭素数1~6のアルケニルカルボニル基を表し、 $R^{2b}$ 、 $R^{3b}$ 及び $X^b$ は、それぞれ前記式(1)における $R^2$ 、 $R^3$ 及び $X$ の定義に同じである。]

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、記憶改善剤及びその使用に関する。より具体的には、記憶改善剤、記憶改善用組成物及び新規化合物に関する。本願は、2015年4月16日に、日本に出願された特願2015-084402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】

オピオイド受容体とは、モルヒネ様物質(オピオイド)の作用発現に關与する細胞表面受容体タンパク質であり、少なくとも、 $\mu$ (以下、「オピオイド $\mu$ 受容体」という。)、 $\delta$ (以下、「オピオイド受容体」という。)、 $\kappa$ (以下、「オピオイド受容体」という。)の3種のサブタイプが知られている。

## 【0003】

大脳皮質や視床のオピオイド $\mu$ 受容体を刺激すると、下行性の抑制系が活性化し、間接的に鎮痛作用を発揮する。また、脊髄後角に存在するオピオイド $\mu$ 受容体を刺激すると、侵害刺激伝達が直接抑制され、鎮痛作用を発揮する。オピオイド $\mu$ 受容体には、これらの他にも、胃腸運動の減少、縮瞳、多幸感、徐脈、神経伝達物質の抑制等の作用があることが知られている。

## 【0004】

オピオイド受容体は、視床下部、脊髄に多く存在し、脊髄のオピオイド受容体を活性化すると、鎮痛作用や鎮静作用・縮瞳・徐脈が起こることが知られている。

## 【0005】

オピオイド受容体は錐体外経路系に多く存在し、情動・神経伝達物質の制御や、依存に關与するとされ、鎮痛効果は弱いと考えられている。オピオイド受容体のリガンドとしては、ナルトルインドール(NTI)、ナルトリベン(NTB)、7-ベンジリデンナルトレキソン(BNTX)等が知られている(例えば、非特許文献1~3を参照)。

## 【先行技術文献】

## 【非特許文献】

## 【0006】

【非特許文献1】Portoghese P. S., et al., Application of the message-address concept in the design of highly potent and selective non-peptide delta opioid receptor antagonists, J. Med. Chem., 31(2), 281-282, 1988.

【非特許文献2】Sofuoglu M., et al., Differential antagonism of delta opioid agonists by naltrindole and its benzofuran analog (NTB) in mice: evidence for delta opioid receptor subtypes, J. Pharmacol. Exp. Ther., 257(2), 676-680, 1991.

【非特許文献 3】Portoghese P. S., et al., A highly selective delta 1-opioid receptor antagonist: 7-benzylidenenaltrexone, Eur. J. Pharmacol., 218(1), 195-196, 1992.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、オピオイド受容体のインバーサゴニストの新規用途を提供することを目的とする。本発明はまた、新規化合物を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0008】

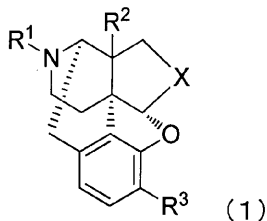
本発明は以下の通りである。

[1] オピオイド受容体のインバーサゴニストである化合物、その薬学的に許容される塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする、記憶改善剤。

【0009】

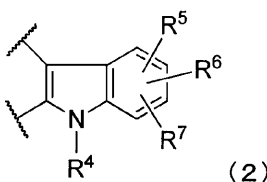
[2] 前記インバーサゴニストが、下記式(1)で表される化合物である、[1]に記載の記憶改善剤。

【化1】



[式(1)中、R<sup>1</sup>は、いずれも置換されていてもよい、炭素数1~5のアルキル基、炭素数4~7のシクロアルキルアルキル基、炭素数5~7のシクロアルケニルアルキル基、炭素数6~12のアリール基、炭素数6~12のヘテロアリール基、炭素数7~13のアラルキル基、炭素数4~7のアルケニル基、アリル基、炭素数1~5のフラン-2-イルアルキル基、炭素数1~5のチオフェン-2-イルアルキル基、炭素数1~6のハロゲン化アルキル基、炭素数1~6のアルキルカルボニル基、炭素数1~6のシクロアルキルカルボニル基、炭素数7~13のアリールカルボニル基、炭素数6~12のヘテロアリールカルボニル基、炭素数6~12のアリールアルキルカルボニル基、炭素数6~12のヘテロアリールアルキルカルボニル基、炭素数1~6のアルケニルカルボニル基を表し、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、それぞれ独立に、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数1~5のアルカノルオキシ基、炭素数1~5のアルコキシ基、炭素数7~13のアリールカルボニルオキシ基又は炭素数7~13のアラルキルオキシ基を表し、Xは、下記式(2)

【化2】



[式(2)中、R<sup>4</sup>は、水素原子、炭素数1~5のアルキル基若しくは炭素数7~13のアラルキル基を表し、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、それぞれ独立に、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、ニトロ基、イソチオシアナト基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、フェニル基、アミノ基、炭素数1~5のアルキル基、炭素数1~5のアルコキシ基、炭素数1~3のヒドロキシアルキル基、炭素数3~

10

20

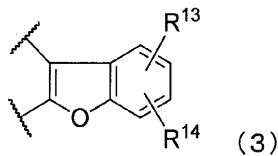
30

40

50

7のシクロアルキル基、 $SR^8$ 、 $SOR^8$ 、 $SO_2R^8$ 、 $(CH_2)_mCO_2R^8$ （但し、 $m$ は0～3の整数、 $R^8$ は炭素数1～5のアルキル基を表す。）、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $CONR^9R^{10}$ 若しくは $(CH_2)_nNR^9R^{10}$ （但し、 $n$ は0～3の整数、 $R^9$ 、 $R^{10}$ はそれぞれ独立に水素原子、炭素数1～5のアルキル基若しくは炭素数4～6のシクロアルキルアルキル基を表す。）を表すか、又は $R^7$ は前記定義に同じでかつ、 $R^5$ 及び $R^6$ を結合して(1)炭素数3～6のアルキレン基（但し、アルキレン部の水素は $R^{11}$ （ $R^{11}$ は炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基、炭素数1～5のアルカノイル基、炭素数1～5のヒドロキシアルキル基、 $SR^8$ 、 $SOR^8$ 、 $SO_2R^8$ 、 $(CH_2)_mCO_2R^8$ 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $CONR^9R^{10}$ 、 $(CH_2)_nNR^9R^{10}$ （但し、 $m$ 、 $n$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は前記定義に同じである。））で置換されている）もよく、かつアルキレン基はベンゼン環の隣接する炭素に結合して環を形成する。）、若しくは(2) -S=T-U=V-（S、T、U及びVは窒素原子若しくはCH（但し、水素原子は $R^{12}$ （ $R^{12}$ はフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、ニトロ基、イソチオシアナト基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、フェニル基、炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、 $SR^8$ 、 $SOR^8$ 、 $SO_2R^8$ 、 $(CH_2)_mCO_2R^8$ 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $CONR^9R^{10}$ 若しくは $(CH_2)_nNR^9R^{10}$ （但し、 $m$ 、 $n$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は前記定義に同じである。））で置換されている）もよく、かつベンゼン環の隣接する炭素に結合して環を形成する。）を表す。】又は下記式(3)

10

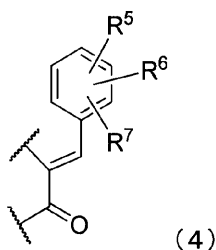


20

【式(3)中、 $R^{13}$ 及び $R^{14}$ は、それぞれ独立に、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ニトロ基、アミノ基、炭素数1～5のアルキル基若しくは炭素数1～5のアルコキシ基を表すか、又は $R^{13}$ 及び $R^{14}$ が一緒になってベンゾ基を表す。】又は下記式(4)

30

【化4】



【式(4)中、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ は前記定義に同じである。】を表す。】

40

【0010】

【3】前記 $R^1$ が、いずれも置換されているもよい、ベンジル基、ヘテロアリールメチル基、炭素数1～6のフルオロアルキル基、炭素数1～6のシクロアルキルカルボニル基、炭素数7～13のアリールカルボニル基又は炭素数6～12のヘテロアリールカルボニル基である、【1】又は【2】に記載の記憶改善剤。

【0011】

【4】【1】～【3】のいずれかに記載の記憶改善剤及び薬学的に許容される担体を含有する記憶改善用組成物。

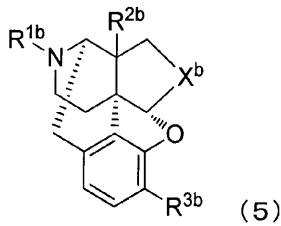
【0012】

【5】下記式(5)で表される化合物、その薬学的に許容される塩、又はそれらの溶媒和

50

物。

【化 5】



[式(5)中、 $R^{1b}$ は、いずれも置換されていてもよい、炭素数1~6のアルキルカルボニル基、炭素数1~6のシクロアルキルカルボニル基、炭素数7~13のアリールカルボニル基、炭素数6~12のヘテロアリールカルボニル基、炭素数6~12のアリールアルキルカルボニル基、炭素数6~12のヘテロアリールアルキルカルボニル基、炭素数1~6のアルケニルカルボニル基を表し、 $R^{2b}$ 、 $R^{3b}$ 及び $X^b$ は、それぞれ前記式(1)における $R^2$ 、 $R^3$ 及び $X$ の定義に同じである。]

10

【発明の効果】

【0013】

本発明によれば、オピオイド受容体のインバースアゴニストの新規用途を提供することができる。また、新規化合物を提供することができる。

20

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1A】実験例1における $[^3H]GTP$  S結合アッセイの結果を示すグラフである。

【図1B】実験例1における $[^3H]GTP$  S結合アッセイの結果を示すグラフである。

【図1C】実験例1における $[^3H]GTP$  S結合アッセイの結果を示すグラフである。

【図1D】実験例1における $[^3H]GTP$  S結合アッセイの結果を示すグラフである。

30

【図1E】実験例1における $[^3H]GTP$  S結合アッセイの結果を示すグラフである。

【図2】実験例2において、拘束ストレス下のマウスの学習機能を検討した結果を示すグラフである。

【図3】実験例3において、拘束ストレス下のマウスの学習機能を検討した結果を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0015】

[記憶改善剤]

1実施形態において、本発明は、オピオイド受容体のインバースアゴニストである化合物、その薬学的に許容される塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する、記憶改善剤を提供する。

40

【0016】

後述するように、発明者らは、オピオイド受容体のインバースアゴニストに、記憶改善効果があることを見出した。うつ病、不安障害等のストレスが発症に関わる精神疾患では、記憶の低下が生じることが知られているが、本実施形態の記憶改善剤は、このような症状を改善させる作用を有する。

【0017】

本明細書において、記憶改善効果とは、うつ病、不安障害等のストレスが発症に関わる精神疾患において生じることが知られている記憶の低下を改善させる効果を意味し、学習

50

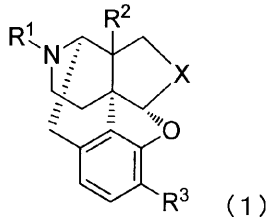
機能の向上効果、抗ストレス効果、ストレス下での学習機能の向上効果といいかえることもできる。

【0018】

オピオイド受容体のインバースアゴニストである化合物としては、下記式(1)で表される化合物が挙げられる。

【0019】

【化6】



10

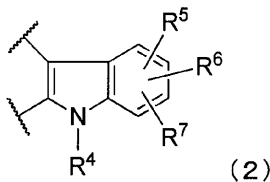
【0020】

式(1)中、 $R^1$ は、いずれも置換されていてもよい、炭素数1~5のアルキル基、炭素数4~7のシクロアルキルアルキル基、炭素数5~7のシクロアルケニルアルキル基、炭素数6~12のアリール基、炭素数6~12のヘテロアリール基、炭素数7~13のアラルキル基、炭素数4~7のアルケニル基、アリル基、炭素数1~5のフラン-2-イルアルキル基、炭素数1~5のチオフェン-2-イルアルキル基、炭素数1~6のハロゲン化アルキル基、炭素数1~6のアルキルカルボニル基、炭素数1~6のシクロアルキルカルボニル基、炭素数7~13のアリールカルボニル基、炭素数6~12のヘテロアリールカルボニル基、炭素数6~12のアリールアルキルカルボニル基、炭素数6~12のヘテロアリールアルキルカルボニル基、炭素数1~6のアルケニルカルボニル基を表し、 $R^2$ 及び $R^3$ は、それぞれ独立に、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数1~5のアルカノールオキシ基、炭素数1~5のアルコキシ基、炭素数7~13のアリールカルボニルオキシ基又は炭素数7~13のアラルキルオキシ基を表し、 $X$ は、下記式(2)、下記式(3)又は下記式(4)を表す。

20

【0021】

【化7】



式(2)中、 $R^4$ は、水素原子、炭素数1~5のアルキル基若しくは炭素数7~13のアラルキル基を表し、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ は、それぞれ独立に、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、ニトロ基、イソチオシアナト基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、フェニル基、アミノ基、炭素数1~5のアルキル基、炭素数1~5のアルコキシ基、炭素数1~3のヒドロキシアルキル基、炭素数3~7のシクロアルキル基、 $SR^8$ 、 $SOR^8$ 、 $SO_2R^8$ 、 $(CH_2)_mCO_2R^8$  (但し、 $m$ は0~3の整数、 $R^8$ は炭素数1~5のアルキル基を表す。)、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $CONR^9R^{10}$ 若しくは $(CH_2)_nNR^9R^{10}$  (但し、 $n$ は0~3の整数、 $R^9$ 、 $R^{10}$ はそれぞれ独立に水素原子、炭素数1~5のアルキル基若しくは炭素数4~6のシクロアルキルアルキル基を表す。)を表すか、又は $R^7$ は前記定義に同じでかつ、 $R^5$ 及び $R^6$ を結合して(1)炭素数3~6のアルキレン基(但し、アルキレン部の水素は $R^{11}$ ( $R^{11}$ は炭素数1~5のアルキル基、炭素数1~5のアルコキシ基、炭素数1~5

40

50

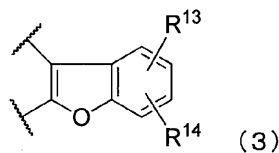


のアルカノイル基、炭素数 1 ~ 5 のヒドロキシアルキル基、 $SR^8$ 、 $SOR^8$ 、 $SO_2R^8$ 、 $(CH_2)_mCO_2R^8$ 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $CONR^9R^{10}$ 、 $(CH_2)_nNR^9R^{10}$  (但し、 $m$ 、 $n$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  及び  $R^{10}$  は前記定義に同じである。) で置換されているにもかかわらず、かつアルキレン基はベンゼン環の隣接する炭素に結合して環を形成する。)、若しくは (2) -  $S = T - U = V -$  ( $S$ 、 $T$ 、 $U$  及び  $V$  は窒素原子若しくは  $CH$  (但し、水素原子は  $R^{12}$  ( $R^{12}$  はフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、ニトロ基、イソチオシアナト基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、フェニル基、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基、炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ基、炭素数 1 ~ 3 のヒドロキシアルキル基、 $SR^8$ 、 $SOR^8$ 、 $SO_2R^8$ 、 $(CH_2)_mCO_2R^8$ 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $CONR^9R^{10}$  若しくは  $(CH_2)_nNR^9R^{10}$  (但し、 $m$ 、 $n$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  及び  $R^{10}$  は前記定義に同じである。)) で置換されているにもかかわらず、かつベンゼン環の隣接する炭素に結合して環を形成する。) を表す。

10

【0022】

【化8】

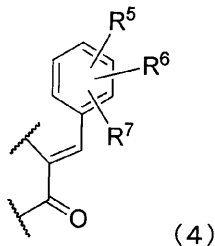


20

式 (3) 中、 $R^{13}$  及び  $R^{14}$  は、それぞれ独立に、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ニトロ基、アミノ基、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基若しくは炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ基を表すか、又は  $R^{13}$  及び  $R^{14}$  が一緒になってベンゾ基を表す。

【0023】

【化9】



30

式 (4) 中、 $R^5$ 、 $R^6$  及び  $R^7$  は前記定義に同じである。

【0024】

上記式 (1) で表される化合物は、フリー体であってもよく、薬学的に許容される塩であってもよい。また、フリー体の溶媒和物であってもよく、塩の溶媒和物であってもよい。塩としては、薬学的に許容される塩であれば特に制限されず、例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、燐酸塩、硝酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩、*p* - トルエンスルホン酸塩、酢酸塩、プロパン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩等が挙げられる。溶媒和物としては、薬学的に許容される溶媒和物であれば特に制限されず、例えば、水和物、有機溶媒和物等が挙げられる。

40

【0025】

本実施形態の記憶改善剤において、オピオイド受容体のインバーサゴニストである化合物のより限定的な例としては、上記式 (1) で表される化合物において、 $R^1$  が、いずれも置換されているにもかかわらず、ベンジル基、ヘテロアリールメチル基、炭素数 1 ~ 6 のフルオロアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のシクロアルキルカルボニル基、炭素数 7 ~ 13 のアリ

50

ールカルボニル基又は炭素数 6 ~ 12 のヘテロアリアルカルボニル基である化合物が挙げられる。R<sup>1</sup> の置換基としては、例えば、フッ素原子、塩素原子等のハロゲン原子；ヒドロキシ基等が挙げられる。

【0026】

ここで、置換されていてもよいヘテロアリアルメチル基としては、例えば、2 - ピリジルメチル基、3 - ピリジルメチル基、4 - ピリジルメチル基等が挙げられる。

【0027】

また、置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のフルオロアルキル基としては、例えば、トリフルオロメチル基、モノフルオロエチル基、ジフルオロエチル基、トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、ヘプタフルオロプロピル基、ペンタフルオロプロピル基、ヘキサフルオロイソプロピル基等が挙げられる。

10

【0028】

また、置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のシクロアルキルカルボニル基としては、例えば、シクロプロピルカルボニル基、シクロブチルカルボニル基、シクロペンチルカルボニル基、シクロヘキシルカルボニル基、シクロヘプチルカルボニル基等が挙げられる。

【0029】

また、置換されていてもよい炭素数 7 ~ 13 のアリアルカルボニル基としては、例えば、ベンゾイル基、ベンジルカルボニル基等が挙げられる。

【0030】

また、置換されていてもよい炭素数 6 ~ 12 のヘテロアリアルカルボニル基としては、例えば、ピリジルカルボニル基、ピリミジルカルボニル基等が挙げられる。

20

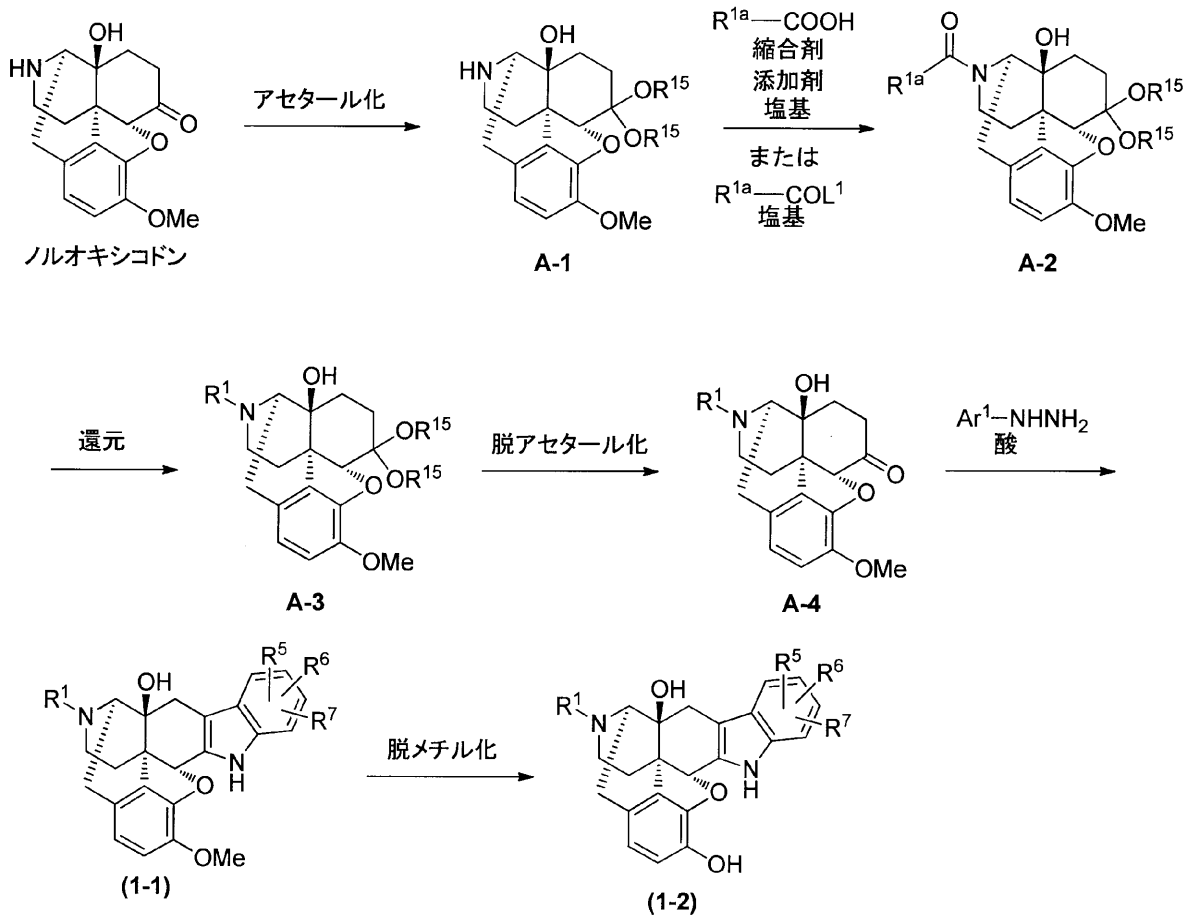
【0031】

(上記式(1)で表される化合物の合成方法)

上記式(1)で表される化合物は、例えば、以下に示す合成スキーム(1)にしたがって合成することができる。例として、上記式(1)で表される化合物のうち、R<sup>2</sup> がメトキシ基であり、X が上記式(2)である化合物(1-1)、及び R<sup>2</sup> がヒドロキシ基であり、X が上記式(2)である化合物(1-2)の合成方法について以下に説明する。

【0032】

## 【化10】



10

20

合成スキーム(1)

30

## 【0033】

合成スキーム(1)において、 $R^{1a}\text{-COOH}$ の $R^{1a}$ は上記式(1)における $R^1$ の定義と同様であり、 $L^1$ は一般的なアシル化剤の脱離基を表し、 $Ar^1$ はフェニル基を表し、 $R^{15}$ はアルキル基又は2つの $R^{15}$ が一緒になってアルキレン基を表す。 $Ar^1$ は $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ により置換されていてもよく、ここで $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ の定義は上記式(2)における $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ の定義と同様である。

## 【0034】

合成スキーム(1)において、化合物A-1は、Peter G. M. Wuts及びThomas W. Green著「Green's Protective Groups in Organic Synthesis (第5版、John Wiley & Sons出版)」に記載された一般的なアセタール化条件を用いてノルオキシコドンから合成することができる。

40

## 【0035】

化合物A-2は、必要に応じて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)等の添加剤、及びトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)等の塩基の存在下、化合物A-1、カルボン酸( $R^{1a}\text{-COOH}$ )、及び2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(HATU)、1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(EDCI)、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリスジメチルアミノホスホニウ

50

ム塩（BOP試薬）等の縮合剤を適切な溶媒中で作用させることにより合成することができる。

【0036】

あるいは、化合物A-2は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン（DMAPI）等の塩基の存在下、化合物A-1とカルボン酸ハロゲン化物やカルボン酸無水物等のアシル化剤（ $R^{1a}-CO-L^1$ ）を適切な溶媒中で作用させることによっても合成することができる。

【0037】

化合物A-3は、ボラン、水素化アルミニウムリチウムなどの還元剤により化合物A-2を適切な溶媒中で還元することにより合成することができる。

10

【0038】

化合物A-4は、Peter G. M. Wuts及びTheodora W. Green著「Green's Protective Groups in Organic Synthesis（第5版、John Wiley & Son's出版）」に記載されている一般的な脱アセタール化条件を用いて化合物A-3から合成することができる。

【0039】

化合物（1-1）は、塩酸、硫酸等の無機酸；酢酸、トリフルオロ酢酸等のカルボン酸；カンファースルホン酸、メタンスルホン酸等のスルホン酸等の酸の存在下、化合物A-4とヒドラジン（ $Ar^1NHNH_2$ ）を適切な溶媒中で作用させることにより合成することができる。この時、ヒドラジンはフリー塩基及び酸付加物のいずれであってもよい。

20

【0040】

化合物（1-2）は、Peter G. M. Wuts及びTheodora W. Green著「Green's Protective Groups in Organic Synthesis（第5版、John Wiley & Son's出版）」に記載されている一般的な脱メチル化条件を用いて化合物（1-1）から合成することができる。

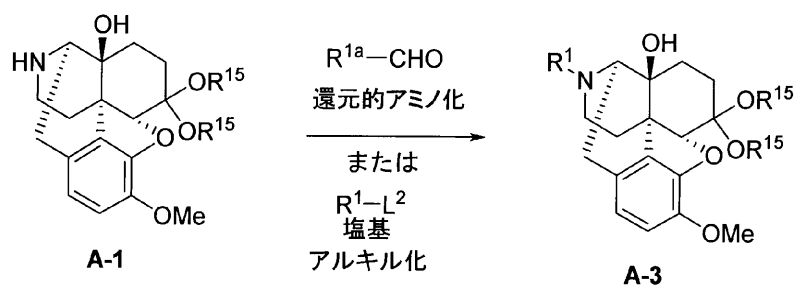
【0041】

上記合成スキーム（1）の化合物A-3は、以下に示す合成スキーム（2）によっても合成することができる。

【0042】

【化11】

30



合成スキーム(2)

40

【0043】

合成スキーム（2）において、 $R^{1a}-CHO$ の $R^{1a}$ は上記式（1）における $R^1$ の定義と同様であり、 $L^1$ は一般的なアルキル化剤の脱離基を表し、 $R^{15}$ はアルキル基又は2つの $R^{15}$ が一緒になってアルキレン基を表す。

【0044】

合成スキーム（2）において、化合物A-3は、化合物A-1に対して、必要に応じて酢酸等の添加剤の存在下、アルデヒド（ $R^{1a}-CHO$ ）と水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム等の還元剤を適切な溶媒中で作用させることにより合成することができる。上記の還元反応は、パラジウム

50

等を触媒に用いた接触水素化反応であってもよい。

【0045】

あるいは、化合物 A - 3 は、化合物 A - 1 に対して、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、ハロゲン化アルキル、アルキルスルホン酸エステル等のアルキル化剤 ( $R^1 - L^1$ ) を適切な溶媒中で作用させることによって合成することができる。なお、この時、ヨウ化ナトリウム等の添加剤を加えてもよい。

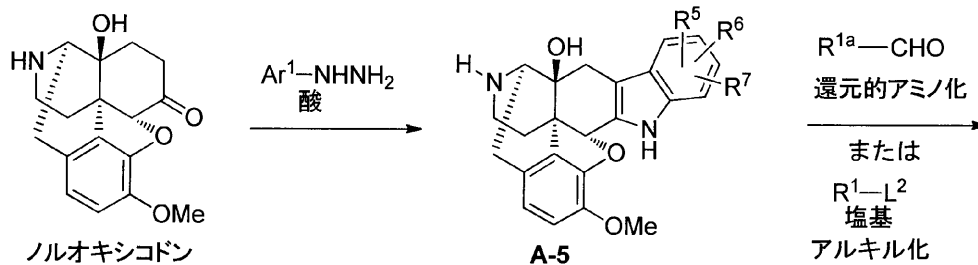
【0046】

上記合成スキーム (1) の化合物 (1 - 1) は、以下に示す合成スキーム (3) によっても合成することができる。

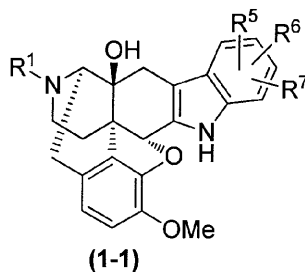
【0047】

10

【化12】



20



合成スキーム(3)

30

【0048】

合成スキーム (3) において、 $R^{1a} - CHO$  の  $R^{1a}$  は上記式 (1) における  $R^1$  の定義と同様であり、 $L^1$  は一般的なアルキル化剤の脱離基を表し、 $Ar^1$  はフェニル基を表す。 $Ar^1$  は  $R^5$ 、 $R^6$  及び  $R^7$  により置換されていてもよく、ここで  $R^5$ 、 $R^6$  及び  $R^7$  の定義は上記式 (2) における  $R^5$ 、 $R^6$  及び  $R^7$  の定義と同様である。

【0049】

合成スキーム (3) において、化合物 A - 5 は、塩酸、硫酸等の無機酸；酢酸、トリフルオロ酢酸等のカルボン酸；カンファースルホン酸、メタンスルホン酸等のスルホン酸等の酸の存在下、ノルオキシコドンとヒドラジン ( $Ar^1 - NHNH_2$ ) を適切な溶媒中で作用させることにより合成することができる。この時、ヒドラジンはフリー塩基及び酸付加物のいずれであってもよい。

40

【0050】

化合物 (1 - 1) は、化合物 A - 5 に対して、必要に応じて酢酸等の添加剤の存在下、アルデヒド ( $R^{1a} - CHO$ ) と水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム等の還元剤を適切な溶媒中で作用させることにより合成することができる。上記の還元反応は、パラジウム等を触媒に用いた接触水素化反応であってもよい。

【0051】

あるいは、化合物 (1 - 1) は、化合物 A - 5 に対して、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、ハロゲン化アルキル、アルキルスルホン酸エステ

50

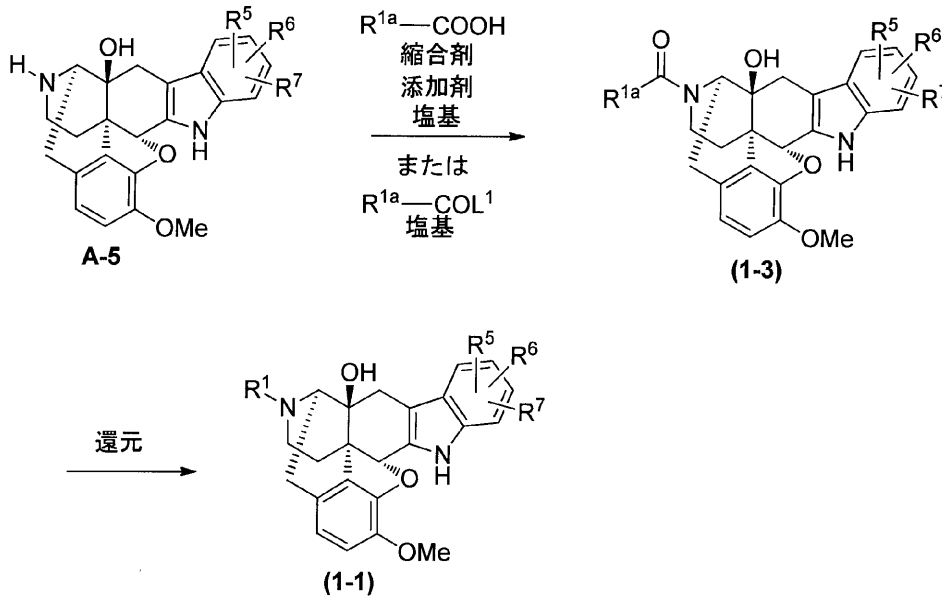
ル等のアルキル化剤 ( $R^1 - L^1$ ) を適切な溶媒中で作用させることによっても合成することができる。なお、この時、ヨウ化ナトリウム等の添加剤を加えてもよい。

【0052】

上記合成スキーム(1)の化合物(1-1)は、以下に示す合成スキーム(4)のように化合物(1-3)を経由することによっても合成することができる。

【0053】

【化13】



10

20

【0054】

合成スキーム(4)において、 $R^{1a} - COOH$ の $R^{1a}$ は上記式(1)における $R^1$ の定義と同様であり、 $L^1$ は一般的なアシル化剤の脱離基を表し、 $Ar^1$ はフェニル基を表す。 $Ar^1$ は $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ により置換されていてもよく、ここで $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ の定義は上記式(2)における $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ の定義と同様である。

30

【0055】

合成スキーム(4)において、化合物(1-3)は、必要に応じてHOBt等の添加剤、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DMAPE等の塩基の存在下、化合物A-5、カルボン酸( $R^{1a} - COOH$ )、及びHATU、EDCI、DCC、BOP試薬等の縮合剤を適切な溶媒中で作用させることにより合成することができる。

【0056】

あるいは、化合物(1-3)は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DMAPE等の塩基の存在下、化合物A-5とカルボン酸ハロゲン化物やカルボン酸無水物等のアシル化剤( $R^{1a} - COL^1$ )を適切な溶媒中で作用させることによっても合成することができる。

40

【0057】

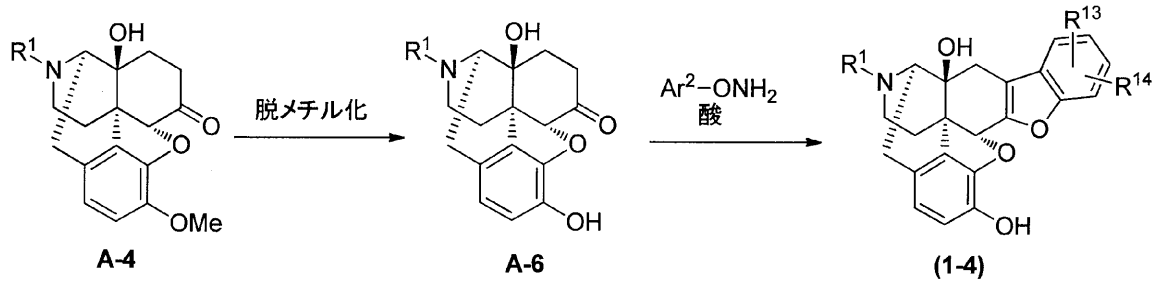
化合物(1-1)は、ボラン、水素化アルミニウムリチウム等の還元剤により化合物(1-3)を適切な溶媒中で還元することにより合成することができる。

【0058】

上記式(1)で表される化合物のうち、 $R^2$ がヒドロキシ基であり、 $X$ が上記式(3)である化合物(1-4)は、以下に示す合成スキーム(5)にしたがって合成することができる。

【0059】

## 【化14】



合成スキーム(5)

10

## 【0060】

合成スキーム(5)において、 $R^1$ は上記式(1)における $R^1$ の定義と同様であり、 $Ar^2$ はフェニル基を表す。 $Ar^2$ は $R^{13}$ 及び $R^{14}$ により置換されていてもよく、ここで $R^{13}$ 及び $R^{14}$ の定義は上記式(3)における $R^{13}$ 及び $R^{14}$ の定義と同様である。

## 【0061】

合成スキーム(5)において、化合物A-6は、Peter G. M. Wuts及びThomas W. Green著「Green's Protective Groups in Organic Synthesis(第5版、John Wiley & Sons出版)」に記載されている一般的な脱メチル化条件を用いて化合物A-4から合成することができる。

20

## 【0062】

化合物(1-4)は、例えばJ. Med. Chem. 1991, 34, 1715.記載の反応条件を用いて、化合物A-6と試薬 $Ar^2\text{-ONH}_2$ を作用させることにより合成することができる。この時、試薬 $Ar^2\text{-ONH}_2$ はフリー塩基及び酸付加物のいずれであってもよい。

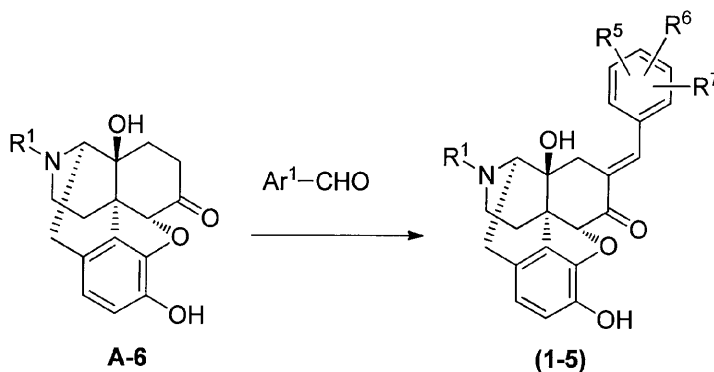
## 【0063】

上記式(1)で表される化合物のうち、 $R^2$ がヒドロキシ基であり、 $X$ が上記式(4)である化合物(1-5)は、以下に示す合成スキーム(6)によって合成することができる。

30

## 【0064】

## 【化15】



合成スキーム(6)

40

## 【0065】

合成スキーム(6)において、 $R^1$ は上記式(1)における $R^1$ の定義と同様であり、

50

Ar<sup>1</sup> はフェニル基を表す。Ar<sup>1</sup> はR<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>により置換されていてもよく、ここでR<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>の定義は上記式(2)におけるR<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>の定義と同様である。

【0066】

合成スキーム(6)において、化合物(1-5)は、例えばJ. Med. Chem. 1991, 34, 1292. 又はBioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 5174. に記載された反応条件を用いて、化合物A-6とアルデヒドAr<sup>1</sup>-CHOを作用させることにより合成することができる。

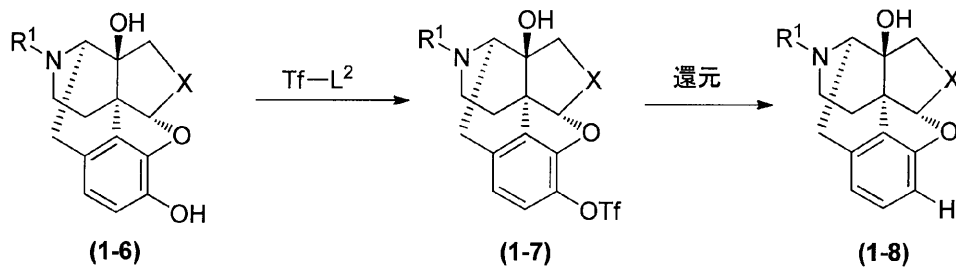
【0067】

上記式(1)で表される化合物のうち、R<sup>2</sup>が水素ある化合物(1-8)は、以下に示す合成スキーム(7)によって合成することができる。

10

【0068】

【化16】



20

合成スキーム(7)

【0069】

合成スキーム(7)において、R<sup>1</sup>及びXは上記式(1)におけるR<sup>1</sup>及びXの定義と同様である。化合物(1-7)は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の塩基存在下、化合物(1-6)とトリフルオロメタンスルホン酸ハロゲン化物、無水トリフルオロメタンスルホン酸、及びN-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)等のトリフルオロメタンスルホニル化剤(Tf-L<sup>2</sup>)を適切な溶媒中で作用させることにより合成できる。化合物(1-8)は、化合物(1-7)を適切な溶媒中、パラジウム触媒を用いた還元反応により合成できる。パラジウムとしては、塩化パラジウム、酢酸パラジウムなどのパラジウム(II)化合物、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム等のパラジウム(0)化合物を用いることができる。水素源としては、ギ酸、水素化ホウ素ナトリウム、トリエチルシラン等を用いることができる。トリフェニルホスフィン、トリ(tert-ブチル)ホスフィン等の単座型ホスフィン配位子、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(dppp)、1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン(dppb)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(dppf)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(BINAP)等の二座型ホスフィン配位子を添加して反応してもよい。

30

40

【0070】

[記憶改善用組成物]

1実施形態において、本発明は、上記の記憶改善剤及び薬学的に許容される担体を含有する記憶改善用組成物を提供する。

【0071】

本実施形態の記憶改善用組成物は、例えば、錠剤、被覆錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、液剤、懸濁剤、乳剤等の形態で経口的に、あるいは、注射剤、坐剤、皮膚外用剤等の形態で非経口的に投与することができる。

【0072】

50



薬学的に許容される担体としては、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、乳化剤、安定剤、希釈剤、注射剤用溶剤等が挙げられる。薬学的に許容される担体は、1種を単独で又は2種以上を混合して用いることができる。

【0073】

本実施形態の記憶改善用組成物は、更に、防腐剤、抗酸化剤、pH調整剤、香料、着色剤等の添加剤を含有していてもよい。添加剤は、1種を単独で又は2種以上を混合して用いることができる。

【0074】

賦形剤としては、例えば、有機系賦形剤、無機系賦形剤等が挙げられる。有機系賦形剤としては、乳糖、白糖等の糖誘導体；トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン等のデンプン誘導体；結晶セルロース等のセルロース誘導体；アラビアゴム等が挙げられる。無機系賦形剤としては、硫酸カルシウム等の硫酸塩等が挙げられる。

10

【0075】

結合剤としては、例えば、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール等が挙げられる。

【0076】

崩壊剤としては、例えば、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム等のデンプン又はセルロースの誘導体；架橋ポリビニルピロリドン等が挙げられる。

【0077】

滑沢剤としては、例えば、タルク；ステアリン酸；コロイドシリカ；ビーズワックス、ゲイロウ等のワックス類；硫酸ナトリウム等の硫酸塩；ラウリル硫酸ナトリウム等のラウリル硫酸塩等が挙げられる。

20

【0078】

乳化剤としては、例えば、ベントナイト、ビーガム等のコロイド性粘土；ラウリル硫酸ナトリウム等の陰イオン界面活性剤；塩化ベンザルコニウム等の陽イオン界面活性剤；ポリオキシエチレンアルキルエーテル等の非イオン界面活性剤；ステアリン酸ポリグリセリル-10、ジステアリン酸ポリグリセリル-10、トリストアリン酸ポリグリセリル-10、ペントステアリン酸ポリグリセリル-10等の（ポリ）グリセリル脂肪酸エステル界面活性剤等が挙げられる。

30

【0079】

安定剤としては、例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン等のパラヒドロキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール等のアルコール類；フェノール、クレゾール等のフェノール類等が挙げられる。

【0080】

希釈剤としては、例えば、水、エタノール、プロピレングリコール等が挙げられる。

【0081】

注射剤用溶剤としては、例えば、水、エタノール、グリセリン、生理食塩水、ブドウ糖液等が挙げられる。

40

【0082】

（投与方法）

記憶改善剤又は記憶改善用組成物の投与方法は特に限定されず、患者の症状、体重、年齢、性別等に応じて適宜決定すればよい。例えば、錠剤、被覆錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、液剤、懸濁剤、乳剤等は経口投与される。また、注射剤は、単独で、又はブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じて、動脈内、筋肉内、皮内、皮下又は腹腔内投与される。坐剤は直腸内投与される。皮膚外用剤は、患部に塗布、貼付又はスプレーされる。

【0083】

（投与量）

記憶改善剤又は記憶改善用組成物の投与量は、患者の症状、体重、年齢、性別等によっ

50

て異なり、一概には決定できないが、経口投与の場合には、例えば1日あたり1  $\mu\text{g}$  ~ 10 g、例えば1日あたり0.01 ~ 2000 mgの有効成分を投与すればよい。また、注射剤の場合には、例えば1日あたり0.1  $\mu\text{g}$  ~ 1 g、例えば1日あたり0.001 ~ 200 mgの有効成分を投与すればよい。また、坐剤の場合には、例えば1日あたり1  $\mu\text{g}$  ~ 10 g、例えば1日あたり0.01 ~ 2000 mgの有効成分を投与すればよい。また、皮膚外用剤の場合には、例えば1日あたり1  $\mu\text{g}$  ~ 10 g、例えば1日あたり0.01 ~ 2000 mgの有効成分を投与すればよい。

【0084】

一実施形態において、本発明は、上記式(1)で表される化合物を哺乳動物に投与する工程を備える記憶改善方法を提供する。ここで、記憶の改善とは、ストレス下での記憶の低下の抑制、学習機能の向上、ストレス下での学習機能の向上ともいいかえることができ、以下同様である。

10

【0085】

一実施形態において、本発明は、記憶の低下の治療のための上記式(1)で表される化合物を提供する。ここで、記憶の低下とは、ストレスが発症に関わる精神疾患において生じることが知られている記憶の低下を意味する。

【0086】

一実施形態において、本発明は、記憶改善剤を製造するための上記式(1)で表される化合物の使用を提供する。

20

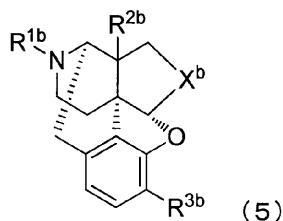
【0087】

[新規化合物]

1実施形態において、本発明は、下記式(5)で表される新規化合物、その薬学的に許容される塩、又はそれらの溶媒和物を提供する。

【0088】

【化17】



30

式(5)中、 $R^{1b}$ は、いずれも置換されていてもよい、炭素数1~6のアルキルカルボニル基、炭素数1~6のシクロアルキルカルボニル基、炭素数7~13のアリールカルボニル基、炭素数6~12のヘテロアリールカルボニル基、炭素数6~12のアリールアルキルカルボニル基、炭素数6~12のヘテロアリールアルキルカルボニル基、炭素数1~6のアルケニルカルボニル基を表し、 $R^{2b}$ 、 $R^{3b}$ 及び $X^b$ は、それぞれ上記式(1)における $R^2$ 、 $R^3$ 及び $X$ の定義と同じである。

【0089】

40

本実施形態の新規化合物は、例えば記憶改善剤として有用である。本明細書において、記憶の改善とは、うつ病、不安障害等のストレスが発症に関わる精神疾患において生じることが知られている記憶の低下の改善を意味し、ストレス下での記憶の低下の抑制、学習機能の向上、ストレス下での学習機能の向上、抗ストレスといいかえることもできる。

【実施例】

【0090】

次に実施例を示して本発明を更に詳細に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

【0091】

<実験例1>

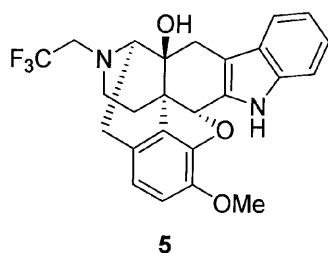
50

## [ 化合物の合成 ]

( 合成例 1 )

6, 7 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 17 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロエチル ) - 3 - メトキシインドロ [ 2', 3' : 6, 7 ] モルヒナン - 14 - オール ( 化合物 5 ) の合成

【化 18】

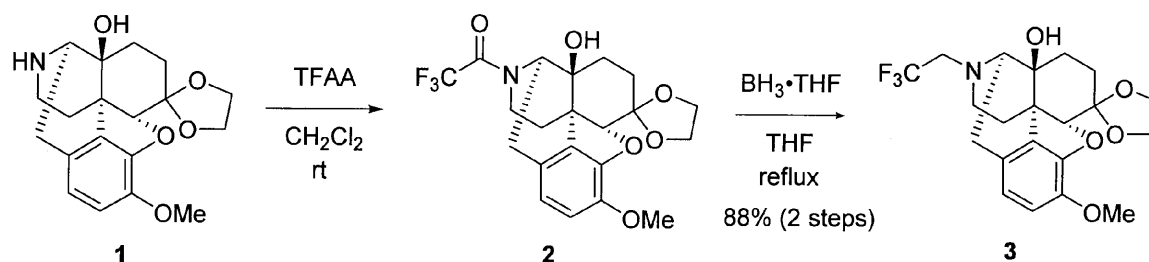


10

【 0 0 9 2 】

《ステップ 1》 4, 5 - エポキシ - 6, 6 - エチレンジオキシ - 17 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロエチル ) - 3 - メトキシモルヒナン - 14 - オール ( 化合物 3 ) の合成

【化 19】



20

【 0 0 9 3 】

Nagase H. et al., Investigation of Beckett-Casy model 2: synthesis of novel 15-16 nornaltrexone derivatives and their pharmacology, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20, 3726-3729, 2010 に記載の報告にしたがい合成した化合物 1 ( 130 mg, 0.38 mmol ) をジクロロメタン ( 4 mL ) に溶解し、無水トリフルオロ酢酸 ( TFAA ) ( 159  $\mu$ L, 1.13 mmol ) を加えて室温で 2 時間半撹拌したのち、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルムで 3 回抽出し、有機層を合わせ飽和食塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。得られた化合物 2 の粗生成物は精製することなく、次の反応に用いた。

30

【 0 0 9 4 】

化合物 2 の粗生成物 ( 135 mg, 0.31 mmol ) をテトラヒドロフラン ( THF ) ( 3 mL ) に溶解し、ボラン - THF 錯体の 1.0 M THF 溶液 ( 1.83 mL, 1.83 mmol ) を加え、1 時間加熱還流した。放冷後、氷冷下で 4 M 水酸化ナトリウム水溶液 ( 2 mL ) を加え、3 時間室温で撹拌した後、精製水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせ飽和食塩水で 1 回洗浄し、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 ( 40 - 100  $\mu$ m, ヘキササン : 酢酸エチル = 4 : 1 ) により精製し、白色粉末物質として表題化合物 3 ( 151 mg, 2 段階収率 88% ) を得た。

40

【 0 0 9 5 】

$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.45 - 1.62 ( m, 4 H ), 2.19 - 2.36 ( m, 2 H ), 2.50 ( dt,  $J = 3.8, 11.9$  Hz, 1 H ), 2.62 - 2.70 ( m, 1 H ), 2.75 - 2.84 ( m, 1 H ), 2.91 - 3.14 ( m, 4 H ), 3.75 - 3.82 ( m, 1 H ), 3.85 - 3.94 ( m, 1 H )

50



し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（5 mL）及び精製水を加え、クロロホルムで3回抽出し、有機層を合わせ飽和食塩水で1回洗浄し、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（40 - 100 μm, ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1 - 3 : 1）により精製し、褐色アモルファスとして表題化合物5（209 mg, 90%）を得た。

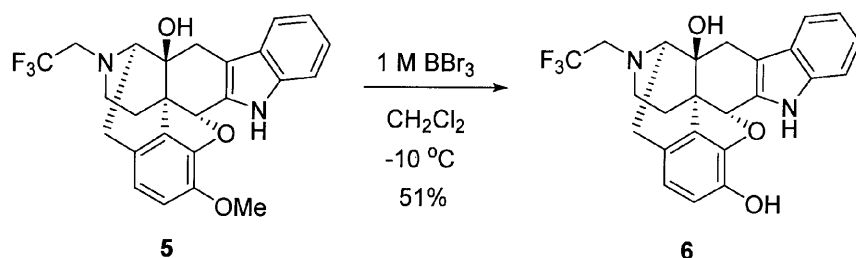
## 【0101】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.80 - 1.87 (m, 1H), 2.47 (dt,  $J = 5.5, 12.7$  Hz, 1H), 2.58 - 2.73 (m, 2H), 2.73 - 2.83 (m, 1H), 2.94 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.01 - 3.20 (m, 4H), 3.22 - 3.30 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.38 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 6.61 - 6.68 (m, 2H), 7.01 - 7.07 (m, 1H), 7.12 - 7.20 (m, 1H), 7.23 - 7.36 (m, 1H), 7.40 - 7.47 (m, 1H), 8.22 (s, 1H). MS (ESI):  $m/z$  457 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0102】

(合成例2)

6,7-ジデヒドロ-4,5-エポキシ-17-(2,2,2-トリフルオロエチル)インドロ[2',3':6,7]モルヒナン-3,14-ジオール(化合物6)の合成【化22】



## 【0103】

化合物5（209 mg, 0.47 mmol）をジクロロメタン（10 mL）に溶解し、氷冷下で1 M三臭化ホウ素 ジクロロメタン溶液（2.8 mL, 2.8 mmol）を加え、室温で30分間撹拌した。反応液に氷冷下で25%アンモニア水（5 mL）及び精製水を加えた後、クロロホルムで3回抽出し、有機層を合わせ飽和食塩水で1回洗浄し、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分取TLC（0.5 mm, アンモニア飽和クロロホルム：メタノール = 20 : 1）により精製し、褐色アモルファスとして表題化合物6（87 mg, 43%）を得た。

## 【0104】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.74 - 1.82 (m, 1H), 2.45 (dt,  $J = 5.5, 12.7$  Hz, 1H), 2.58 - 2.71 (m, 2H), 2.75 (dd,  $J = 5.0, 11.4$  Hz, 1H), 2.93 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 2.97 - 3.19 (m, 4H), 3.23 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.47 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 5.40 - 5.46 (brs, 1H), 5.71 (s, 1H), 6.50 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.58 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.01 - 7.06 (m, 1H), 7.12 - 7.18 (m, 1H), 7.23 - 7.29 (m, 1H), 7.39 - 7.43 (m, 1H), 8.24 (s, 1H).

MS (ESI):  $m/z$  443 [M+H]<sup>+</sup>.

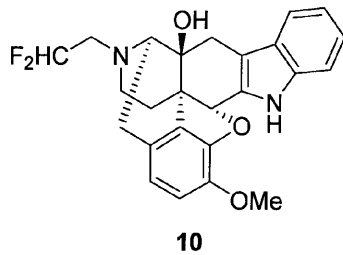
## 【0105】

(合成例3)

6,7-ジデヒドロ-4,5-エポキシ-17-(2,2-ジフルオロエチル)-3-

メトキシインドロ[2',3':6,7]モルヒナン-14-オール(化合物10)の合成

【化23】

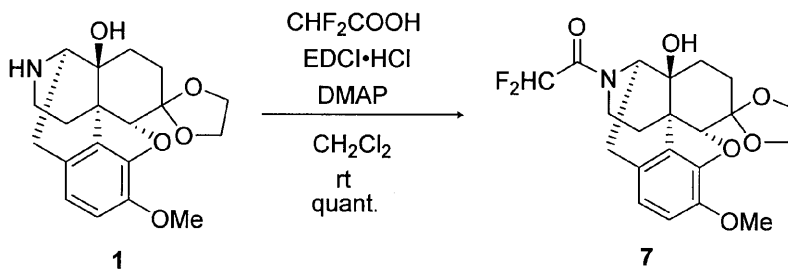


10

【0106】

《ステップ1》(4,5-エポキシ-6,6-エチレンジオキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシモルヒナン-17-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オン(化合物7)の合成

【化24】



20

【0107】

化合物1(200mg, 0.58mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、ジフルオロ酢酸(354μL, 5.80mmol)、EDCI塩酸塩(1.10g, 5.80mmol)、DMAP(851mg, 6.96mmol)を加えて、室温で1時間攪拌した後、反応液に10%クエン酸水溶液(5mL)及び精製水を加えた。クロロホルムで3回抽出し、有機層を合わせ飽和食塩水で1回洗浄し、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(40-100μm, クロロホルム:メタノール=100:0-100:1)により精製し、無色アモルファスとして表題化合物7(263mg, 定量的)を得た。

30

【0108】

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.41 - 1.78 (m, 4H), 1.90 - 2.13 (m, 1H), 2.29 - 2.52 (m, 1H), 2.68 - 3.37 (m, 4H), 3.74 - 4.21 (m, 5H), 3.88 (s, 3H), 4.31 - 4.87 (m, 2H), 6.16 (t,  $J = 55.2\text{ Hz}$ , 0.54H), 6.30 (t,  $J = 55.2\text{ Hz}$ , 0.46H), 6.63 - 6.67 (m, 1H), 6.79 (d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , 1H).

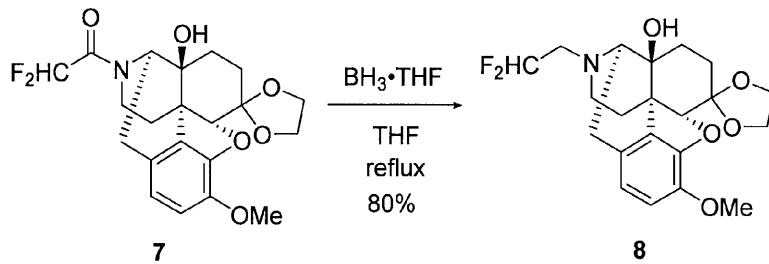
40

MS (ESI):  $m/z$  446  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

【0109】

《ステップ2》4,5-エポキシ-6,6-エチレンジオキシ-17-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メトキシモルヒナン-14-オール(化合物8)の合成

## 【化25】



10

## 【0110】

化合物7 (263 mg) をTHF (3 mL) に溶解し、ボラン - THF 錯体、1.0 M THF 溶液 (3.1 mL, 3.10 mmol) を加えて2時間還流した。放冷後、反応液に、氷冷下で2 M 塩酸 (1 mL)、4 M 水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) を加え、室温で12時間撹拌した。濃縮後精製水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を合わせ飽和食塩水で2回洗浄し、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 (40 - 100 μm, ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 - 4 : 1) により精製し、白色アモルファスとして表題化合物8 (203 mg, 80%) を得た。

20

## 【0111】

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.45 - 1.63 (m, 4 H), 2.17 - 2.33 (m, 2 H), 2.40 (dt,  $J = 3.3, 12.0$  Hz, 1 H), 2.54 - 2.61 (m, 1 H), 2.70 - 2.92 (m, 4 H), 3.02 (d,  $J = 18.3$  Hz, 1 H), 3.74 - 3.82 (m, 1 H), 3.86 - 3.94 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.97 - 4.06 (m, 1 H), 4.15 - 4.23 (m, 1 H), 4.57 (s, 1 H), 4.61 - 4.65 (m, 1 H), 5.84 (tt,  $J = 4.2, 55.8$  Hz, 1 H), 6.62 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 6.76 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H).

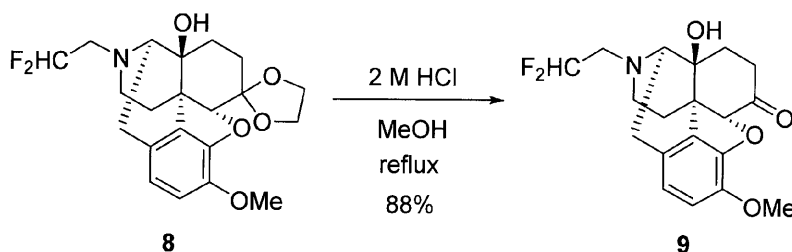
MS (ESI) :  $m/z$  432 [M + Na]<sup>+</sup>.

## 【0112】

《ステップ3》4, 5 - エポキシ - 17 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 14 - ヒドロキシ - 3 - メトキシモルヒナン - 6 - オン (化合物9) の合成

30

## 【化26】



40

## 【0113】

合成例1、ステップ2に記載の化合物4の合成法と同様の方法にて、化合物8から、白色アモルファスとして表題化合物9 (88%) を得た。

## 【0114】

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.54 - 1.63 (m, 2 H), 1.83 - 1.92 (m, 1 H), 2.30 (dt,  $J = 3.2, 14.5$  Hz, 1 H), 2.36 - 2.47 (m, 2 H), 2.58 - 2.66 (m, 1 H), 2.73 (dd,  $J = 5.9, 18.5$  Hz, 1 H), 2.80 - 2.94 (m, 2 H), 2.94 - 3.10 (m, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 4.66 (s, 1 H), 4.70 (d,  $J$

50

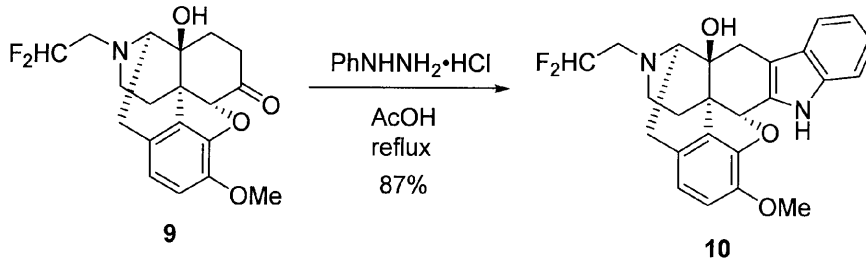
= 1.7 Hz, 1H), 5.88 (tt, J = 4.1, 57.3 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

MS (ESI): m/z 388 [M + Na]<sup>+</sup>.

【0115】

《ステップ4》6,7-ジデヒドロ-4,5-エポキシ-17-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メトキシインドロ[2',3':6,7]モルヒナン-14-オール(化合物10)の合成

【化27】



10

【0116】

合成例1、ステップ3に記載の化合物5の合成法と同様の方法にて、化合物9から、褐色アモルファスとして表題化合物10(87%)を得た。

【0117】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.79 - 1.87 (m, 1H), 2.43 (dt, J = 5.4, 12.6 Hz, 1H), 2.53 - 2.75 (m, 3H), 2.84 - 3.04 (m, 4H), 3.12 - 3.22 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.50 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.92 (tt, J = 4.4, 58.2 Hz, 1H), 6.61 - 6.68 (m, 2H), 7.00 - 7.07 (m, 1H), 7.12 - 7.18 (m, 1H), 7.26 - 7.30 (m, 1H), 7.38 - 7.43 (m, 1H), 8.28 (s, 1H).

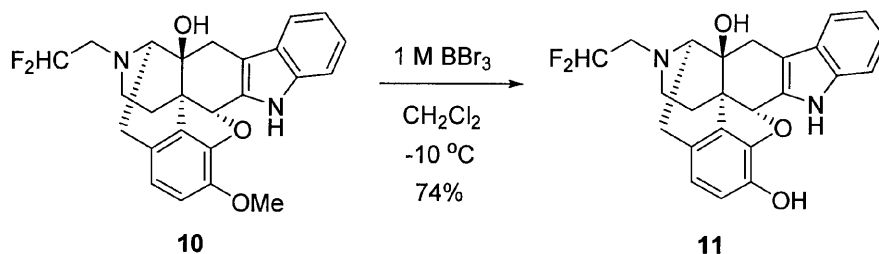
MS (ESI): m/z 439 [M + H]<sup>+</sup>.

【0118】

(合成例4)

6,7-ジデヒドロ-4,5-エポキシ-17-(2,2-ジフルオロエチル)インドロ[2',3':6,7]モルヒナン-3,14-ジオール(化合物6)の合成

【化28】



40

【0119】

合成例2に記載の化合物6の合成法と同様の方法にて、化合物10から、褐色アモルファスとして表題化合物11(74%)を得た。

【0120】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.59 - 1.71 (m, 1H), 2.28 - 2.40 (m, 1H), 2.40 - 2.50 (m, 1H), 2.50 - 2.58 (m, 1H), 2.62 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.71 - 2.97 (m, 4H), 3.06 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.43 - 4.97 (brs, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.86 (tt, J

50



= 4.2, 55.9 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.98 - 7.05 (m, 1H), 7.07 - 7.15 (m, 1H), 7.15 - 7.23 (m, 1H), 7.36 - 7.43 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 1プロトン(OH)観察されず。

MS (ESI): m/z 425 [M+H]<sup>+</sup>.

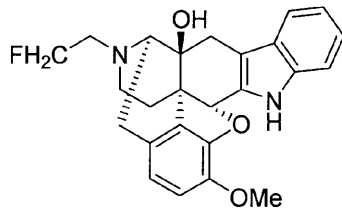
【0121】

(合成例5)

6,7-ジデヒドロ-4,5-エポキシ-17-(2-フルオロエチル)-3-メトキシインドロ[2',3':6,7]モルヒナン-14-オール(化合物14)の合成

【化29】

10



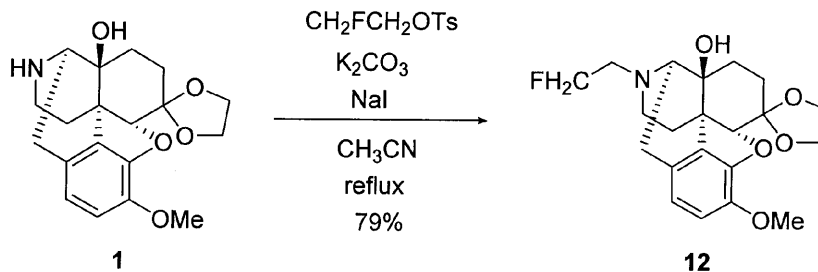
14

【0122】

《ステップ1》4,5-エポキシ-6,6-エチレンジオキシ-17-(2-フルオロエチル)-3-メトキシモルヒナン-14-オール(化合物12)の合成

【化30】

20



1

12

30

【0123】

化合物1(200mg, 0.58mmol)をアセトニトリル(5mL)に溶解し、p-トルエンスルホン酸2-フルオロエチル(773μL, 4.33mmol)、炭酸カリウム(611mg, 4.33mmol)、及びヨウ化ナトリウム(651mg, 4.34mmol)を加えて、2時間還流した。放冷後、吸引濾過を行い、濃縮後、5%水酸化ナトリウム水溶液(35mL)を加えた。クロロホルムで3回抽出し、有機層を合わせ飽和食塩水で1回洗浄し、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(40-100μm, クロロホルム:メタノール=100:0-100:1)により精製し、白色アモルファスとして表題化合物12(187mg, 79%)を得た。

40

【0124】

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.40 - 1.62 (m, 4H), 2.16 - 2.35 (m, 3H), 2.52 - 2.59 (m, 1H), 2.62 - 2.96 (m, 4H), 3.07 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.74 - 3.83 (m, 1H), 3.84 - 3.94 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.97 - 4.07 (m, 1H), 4.15 - 4.23 (m, 1H), 4.53 (td, J = 5.0, 47.5, Hz, 2H), 4.57 (s, 1H), 6.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 1プロトン(OH)観察されず。

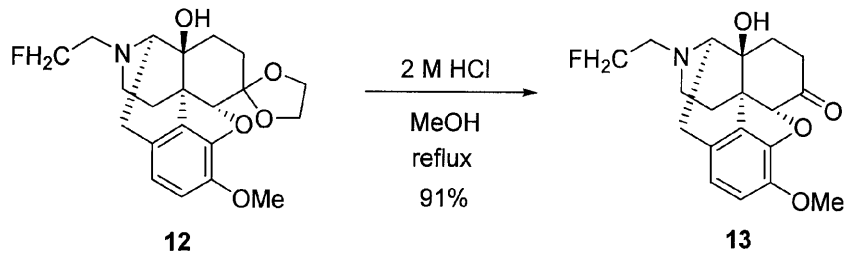
MS (ESI): m/z 414 [M+Na]<sup>+</sup>.

50

## 【0125】

《ステップ2》4, 5 - エポキシ - 17 - (2 - フルオロエチル) - 14 - ヒドロキシ - 3 - メトキシモルヒナン - 6 - オン (化合物13) の合成

## 【化31】



10

## 【0126】

合成例1、ステップ2に記載の化合物4の合成法と同様の方法にて、化合物12から、白色アモルファスとして表題化合物13 (91%) を得た。

## 【0127】

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.52 - 1.67 (m, 2H), 1.82 - 1.91 (m, 1H), 2.23 - 2.34 (m, 2H), 2.42 (dt,  $J = 4.5, 12.3$  Hz, 1H), 2.67 - 3.14 (m, 7H), 3.88 (s, 3H), 4.45 - 4.67 (m, 3H), 4.80 - 5.02 (brs, 1H), 6.62 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H).

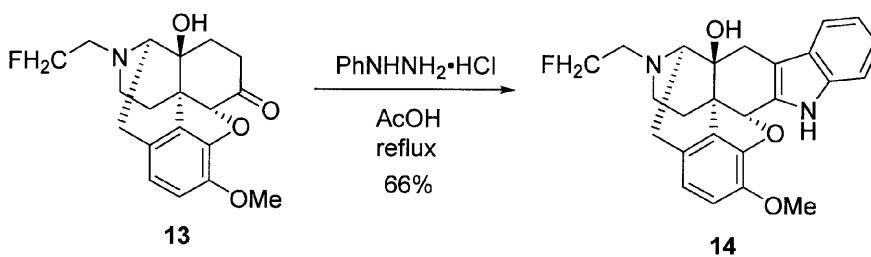
20

MS (ESI):  $m/z$  370  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

## 【0128】

《ステップ3》6, 7 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 17 - (2 - フルオロエチル) - 3 - メトキシインドロ[2', 3': 6, 7]モルヒナン - 14 - オール (化合物14) の合成

## 【化32】



30

## 【0129】

合成例1、ステップ3に記載の化合物5の合成法と同様の方法にて、化合物13から、褐色アモルファスとして表題化合物14 (66%) を得た。

40

## 【0130】

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.80 - 1.86 (m, 1H), 2.36 - 2.53 (m, 2H), 2.61 - 2.72 (m, 2H), 2.80 - 3.00 (m, 4H), 3.18 - 3.26 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.61 (td,  $J = 4.9, 47.5$  Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 6.64 - 6.66 (m, 2H), 7.03 (dt,  $J = 0.8, 8.0$  Hz, 1H), 7.15 (dt,  $J = 1.2, 6.9$  Hz, 1H), 7.24 - 7.30 (m, 1H), 7.39 - 7.45 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 1プロトン (OH) 観察されず。

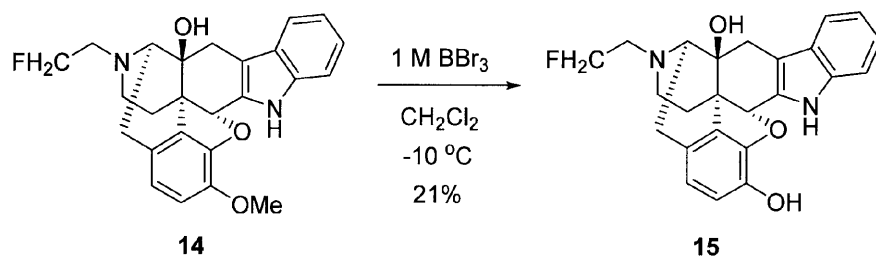
MS (ESI):  $m/z$  421  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## 【0131】

50

(合成例 6)

6, 7 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 17 - (2 - フルオロエチル) - インドロ [ 2', 3' : 6, 7 ] モルヒナン - 3, 14 - ジオール (化合物 6) の合成  
【化 3 3】



10

【0132】

合成例 2 に記載の化合物 6 の合成法と同様の方法にて、化合物 14 から、褐色アモルファスとして表題化合物 15 (21%) を得た。

【0133】

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.86 - 1.87 (m, 1H), 2.34 - 2.55 (m, 3H), 2.55 - 2.79 (m, 2H), 2.79 - 3.07 (m, 4H), 3.12 - 3.40 (m, 2H), 4.63 (td,  $J = 4.8, 4.7$  Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 6.49 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.57 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.03 - 7.38 (m, 3H), 7.42 - 7.51 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 1プロトン (OH) 観察されず。

20

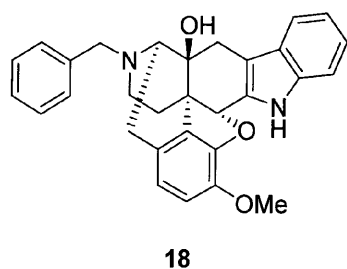
MS (ESI):  $m/z$  407 [M + H] $^+$ .

【0134】

(合成例 7)

17 - ベンジル - 6, 7 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 3 - メトキシインドロ [ 2', 3' : 6, 7 ] モルヒナン - 14 - オール (化合物 18) の合成

【化 3 4】



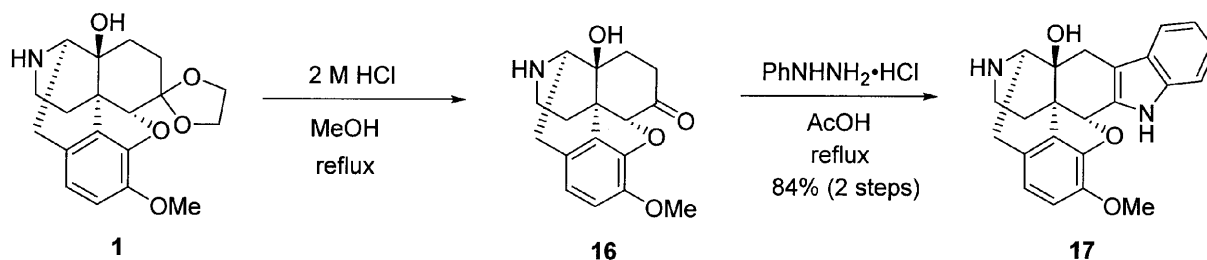
30

【0135】

《ステップ 1》6, 7 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 3 - メトキシインドロ [ 2', 3' : 6, 7 ] モルヒナン - 14 - オール (化合物 17) の合成

40

【化 3 5】



50

## 【0136】

化合物1 (804 mg, 2.32 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解し、2 M 塩酸 (5 mL) を加え、1 時間半還流した。放冷後、氷冷下 4 M 水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) を加え、クロロホルムで3回抽出した。有機層を合わせ飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた化合物16は精製することなく、次の反応に用いた。

## 【0137】

化合物16の粗成生物 (527 mg, 1.75 mmol) を酢酸 (15 mL) に溶解し、フェニルヒドラジン塩酸塩 (328 mg, 2.27 mmol) を加え2時間還流した。放冷後、酢酸をトルエン共沸により除去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え pH = 9 にし、クロロホルムで3回抽出した。有機層を合わせ飽和食塩水で1回洗浄し、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 (40 - 100  $\mu$ m, クロロホルム:メタノール = 100 : 4 - 100 : 6 - 100 : 8) により精製し、褐色アモルファスとして表題化合物17 (562 mg, 2段階収率 84%) を得た。

10

## 【0138】

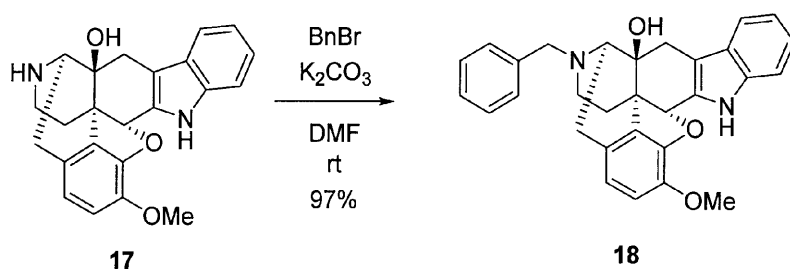
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.70 - 1.78 (m, 1H), 2.35 (dt,  $J = 5.4, 12.5$  Hz, 1H), 2.60 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H), 2.75 - 2.90 (m, 2H), 2.85 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 3.08 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H), 3.23 - 3.35 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 5.62 (s, 1H), 6.61 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.64 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.00 - 7.05 (m, 1H), 7.10 - 7.17 (m, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 2プロトン (OH, NH) 観察されず。  
MS (ESI):  $m/z$  375 [M+H] $^+$ .

20

## 【0139】

《ステップ2》17 - ベンジル - 6, 7 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 3 - メトキシインドロ [2', 3': 6, 7] モルヒナン - 14 - オール (化合物18) の合成

## 【化36】



30

## 【0140】

化合物17 (171 mg, 0.46 mmol) を DMF (5 mL) に溶解し、臭化ベンジル (162  $\mu$ L, 1.37 mmol) 及び炭酸カリウム (189 mg, 1.37 mmol) を加え、室温で攪拌した。反応液に精製水を加え、ジエチルエーテルで3回抽出した。有機層を合わせ飽和食塩水で1回洗浄し、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 (40 - 100  $\mu$ m, クロロホルム) により精製し、白色アモルファスとして表題化合物18 (206 mg, 97%) を得た。

40

## 【0141】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.73 - 1.83 (m, 1H), 2.31 - 2.43 (m, 2H), 2.55 - 2.64 (m, 2H), 2.80 - 2.90 (m, 2H), 3.16 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.32 (d,  $J = 18.6$

50

Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 5.68 (s, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.99 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.40 (m, 7H), 8.37 (s, 1H), 1プロトン(OH)観察されず.

MS (ESI): m/z 465 [M + H]<sup>+</sup>.

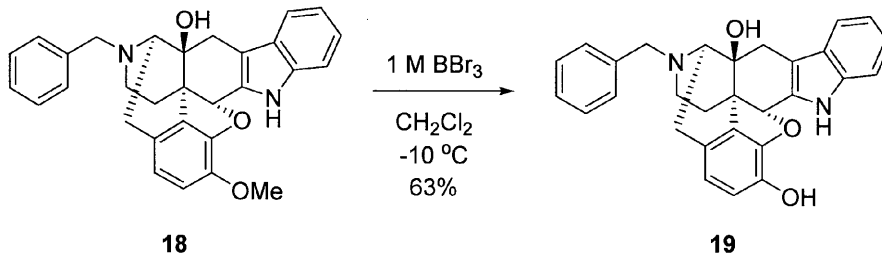
【0142】

(合成例8)

17-ベンジル-6,7-ジデヒドロ-4,5-エポキシインドロ[2',3':6,7]モルヒナン-3,14-ジオール(化合物19)の合成

【化37】

10



【0143】

20

合成例2に記載の化合物6の合成法と同様の方法にて、化合物18から、白色油状物質として表題化合物19(63%)を得た。

【0144】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.60 - 1.73 (m, 1H), 2.23 - 2.37 (m, 2H), 2.45 - 2.55 (m, 1H), 2.59 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 6.5, 18.6 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.62 - 3.70 (m, 2H), 5.71 (s, 1H), 6.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.40 (m, 6H), 8.38 (s, 1H), 2プロトン(OH X 2)観察されず.

30

MS (ESI): m/z 451 [M + H]<sup>+</sup>.

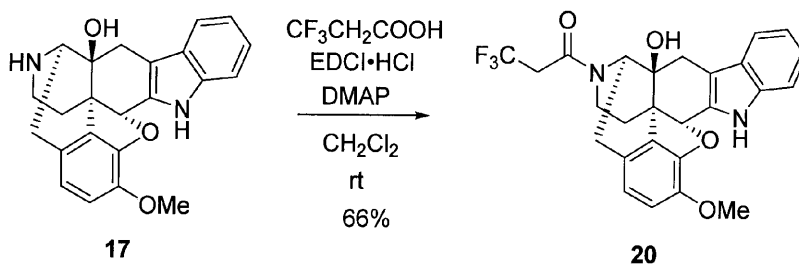
【0145】

(合成例9)

(6,7-ジデヒドロ-4,5-エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシインドロ[2',3':6,7]モルヒナン-17-イル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-オン(化合物20)の合成

【化38】

40



【0146】

合成例3、ステップ1に記載の化合物7の合成法と同様の方法にて、化合物17から、

50

表題化合物 20 ( 160 mg , 66% ) を得た。

【 0147 】

$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.60 - 1.78 ( m , 1 H ) , 2.32 ( dt ,  $J = 5.0$  , 12.9 Hz , 0.4 H ) , 2.48 ( dt ,  $J = 5.0$  , 12.8 Hz , 0.6 H ) , 2.55 - 2.80 ( m , 2 H ) , 2.81 - 2.95 ( m , 2 H ) , 2.98 - 3.12 ( m , 1 H ) , 3.15 - 3.60 ( m , 4 H ) , 3.65 - 3.75 ( m , 3 H ) , 4.13 ( d ,  $J = 6.6$  Hz , 0.4 H ) , 5.19 ( d ,  $J = 6.6$  Hz , 0.6 H ) , 5.52 ( s , 0.4 H ) , 5.60 ( s , 0.6 H ) , 6.61 ( d ,  $J = 8.1$  Hz , 1 H ) , 6.66 ( d ,  $J = 8.0$  Hz , 1 H ) , 7.00 - 7.09 ( m , 1 H ) , 7.11 - 7.22 ( m , 1 H ) , 7.28 ( d ,  $J = 8.1$  Hz , 1 H ) , 7.31 - 7.41 ( m , 1 H ) , 8.57 ( s , 0.6 H ) , 8.65 ( s , 0.4 H ) .

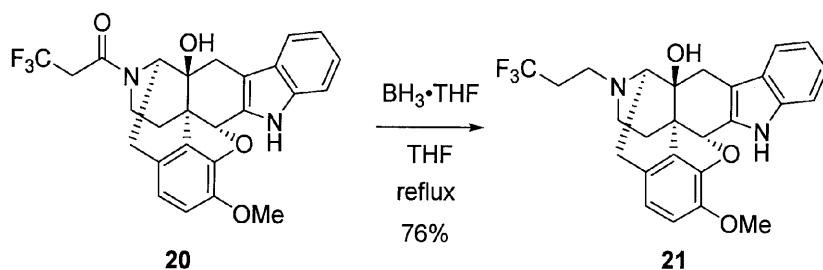
MS ( ESI ) :  $m/z$  507 [  $\text{M} + \text{Na}$  ]<sup>+</sup> .

【 0148 】

( 合成例 10 )

6,7-ジデヒドロ-4,5-エポキシ-17-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-3-メトキシインドロ[2',3':6,7]モルヒナン-14-オール(化合物21)の合成

【化39】



【 0149 】

合成例 3、ステップ 2 に記載の化合物 8 の合成法と同様の方法にて、化合物 20 から、表題化合物 21 ( 76% ) を得た。

【 0150 】

$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.80 - 1.85 ( m , 1 H ) , 2.30 - 2.43 ( m , 4 H ) , 2.58 - 2.69 ( m , 2 H ) , 2.72 - 2.96 ( m , 3 H ) , 2.90 ( d ,  $J = 16.0$  Hz , 1 H ) , 3.14 ( d ,  $J = 6.9$  Hz , 1 H ) , 3.17 ( d ,  $J = 18.9$  Hz , 1 H ) , 3.73 ( s , 1 H ) , 3.75 ( s , 3 H ) , 5.69 ( s , 1 H ) , 6.61 ( d ,  $J = 8.3$  Hz , 1 H ) , 6.64 ( d ,  $J = 8.3$  Hz , 1 H ) , 6.98 - 7.05 ( m , 1 H ) , 7.09 - 7.17 ( m , 1 H ) , 7.26 ( d ,  $J = 8.2$  Hz , 1 H ) , 7.40 ( d ,  $J = 7.9$  Hz , 1 H ) , 8.31 ( s , 1 H ) .

MS ( ESI ) :  $m/z$  471 [  $\text{M} + \text{H}$  ]<sup>+</sup> .

【 0151 】

( 合成例 11 )

6,7-ジデヒドロ-4,5-エポキシ-17-(3,3,3-トリフルオロプロピル)インドロ[2',3':6,7]モルヒナン-3,14-ジオール(化合物21)の合成

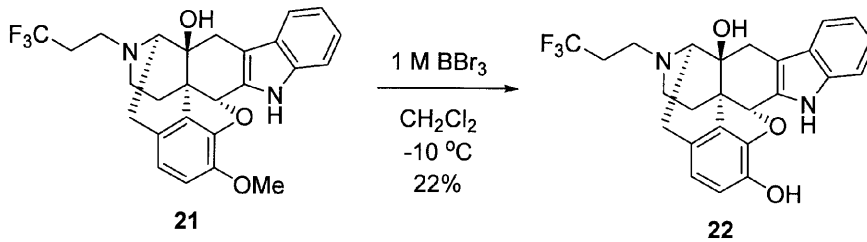
10

20

30

40

## 【化 4 0】



## 【 0 1 5 2】

10

合成例 2 に記載の化合物 6 の合成法と同様の方法にて、化合物 2 1 から、白色油状物質として表題化合物 2 2 ( 2 2 % ) を得た。

## 【 0 1 5 3】

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 M H z ,  $\text{CDCl}_3$  ) : 1 . 7 0 - 1 . 8 0 ( m , 1 H ) , 2 . 2 6 - 2 . 4 3 ( m , 4 H ) , 2 . 5 0 - 2 . 5 8 ( m , 1 H ) , 2 . 6 3 ( d ,  $J = 1 5 . 6 \text{ H z}$  , 1 H ) , 2 . 7 0 - 2 . 9 5 ( m , 3 H ) , 2 . 8 6 ( d d ,  $J = 6 . 2$  , 1 8 . 4 H z , 1 H ) , 3 . 1 2 ( d ,  $J = 1 8 . 4 \text{ H z}$  , 1 H ) , 3 . 1 3 ( d ,  $J = 6 . 4 \text{ H z}$  , 1 H ) , 5 . 7 4 ( s , 1 H ) , 6 . 4 5 ( d ,  $J = 8 . 2 \text{ H z}$  , 1 H ) , 6 . 5 3 ( d ,  $J = 8 . 1 \text{ H z}$  , 1 H ) , 7 . 0 1 ( t ,  $J = 7 . 5 \text{ H z}$  , 1 H ) , 7 . 1 2 ( t ,  $J = 7 . 6 \text{ H z}$  , 1 H ) , 7 . 2 4 ( d ,  $J = 8 . 3 \text{ H z}$  , 1 H ) , 7 . 4 0 ( d ,  $J = 7 . 9 \text{ H z}$  , 1 H ) , 8 . 3 2 ( s , 1 H ) , 2 プロトン ( O H X 2 ) 確認されず。

20

$\text{MS}$  (  $\text{ESI}$  ) :  $m/z$  4 5 7 [  $\text{M} + \text{H}$  ]  $^+$  .

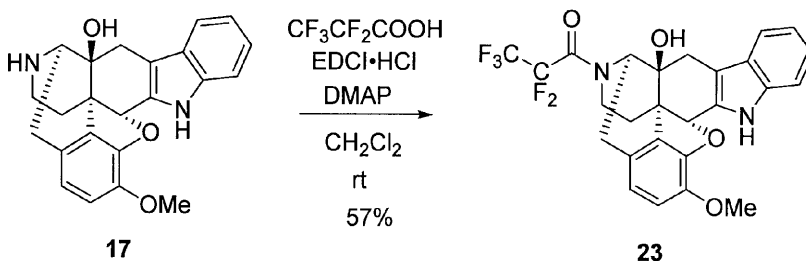
## 【 0 1 5 4】

( 合成例 1 2 )

( 6 , 7 - ジヒドロ - 4 , 5 - エポキシ - 1 4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシインドロ [ 2 ' , 3 ' : 6 , 7 ] モルヒナン - 1 7 - イル ) - 2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロパン - 1 - オン ( 化合物 2 3 ) の合成

## 【化 4 1】

30



## 【 0 1 5 5】

40

合成例 3 、ステップ 1 に記載の化合物 7 の合成法と同様の方法にて、化合物 1 7 から、白色油状物質として表題化合物 2 3 ( 5 7 % ) を得た。

## 【 0 1 5 6】

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 M H z ,  $\text{CDCl}_3$  ) : 1 . 7 0 - 1 . 8 0 ( m , 1 H ) , 2 . 4 5 ( d t ,  $J = 5 . 2$  , 1 2 . 7 H z , 1 H ) , 2 . 6 5 ( d ,  $J = 1 5 . 8 \text{ H z}$  , 1 H ) , 2 . 8 7 - 3 . 0 5 ( m , 1 H ) , 3 . 1 6 - 3 . 3 5 ( m , 3 H ) , 3 . 6 0 ( d d ,  $J = 5 . 1$  , 1 3 . 2 H z , 1 H ) , 3 . 7 3 ( s , 3 H ) , 4 . 6 4 - 4 . 7 5 ( m , 2 H ) , 5 . 6 3 ( s , 1 H ) , 6 . 6 5 ( d ,  $J = 8 . 2 \text{ H z}$  , 1 H ) , 6 . 6 0 ( d ,  $J = 8 . 3 \text{ H z}$  , 1 H ) , 7 . 0 0 - 7 . 0 8 ( m , 1 H ) , 7 . 1 0 - 7 . 1 8 ( m , 1 H ) , 7 . 2 8 ( d ,  $J = 8 . 1 \text{ H z}$  , 1 H ) , 7 . 4 0 ( d ,  $J = 7 . 9 \text{ H z}$  , 1 H ) , 8 . 4 3 - 8 . 5 8 ( m , 1 H ) .

50

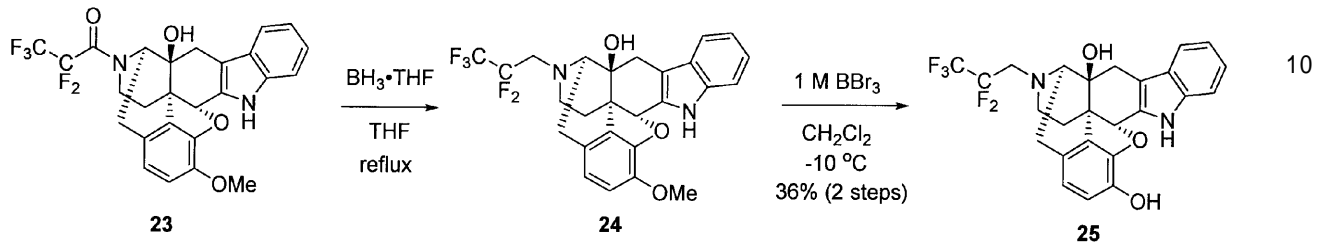
MS (ESI) : m/z 543 [M + Na]<sup>+</sup>.

【0157】

(合成例13)

6,7-ジデヒドロ-4,5-エポキシ-17-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)インドロ[2',3':6,7]モルヒナン-3,14-ジオール(化合物25)の合成

【化42】



【0158】

合成例3、ステップ2に記載の化合物8の合成法と同様の方法にて、化合物23から、白色油状物質として表題化合物24を得、精製することなく、合成例2に記載の化合物6の合成法と同様の方法にて、白色油状物質として表題化合物25(2段階収率36%)を得た。

20

【0159】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.68 - 1.77 (m, 1H), 2.41 (dt, J = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.57 - 2.72 (m, 2H), 2.92 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.94 - 3.22 (m, 5H), 4.19 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 6.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H).

MS (ESI) : m/z 515 [M + Na]<sup>+</sup>.

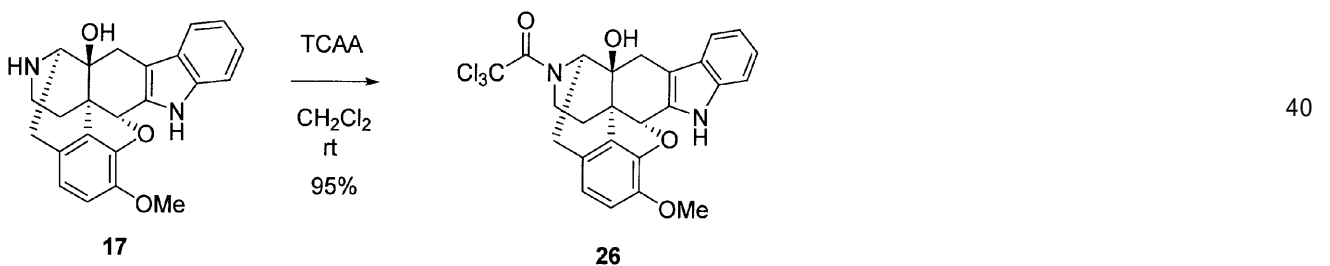
30

【0160】

(合成例14)

(6,7-ジヒドロ-4,5-エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシインドロ[2',3':6,7]モルヒナン-17-イル)-2,2,2-トリクロロエタン-1-オン(化合物26)の合成

【化43】



【0161】

化合物17(123 mg, 0.33 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、無水トリクロロ酢酸(TCAA)(180 μL, 0.99 mmol)を加えて室温で2時間半攪拌したのち、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルムで3回抽出し、有機層を合わせ飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、

50



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（40 - 100  $\mu$ m, クロコホルム）により精製し、白色油状物質として表題化合物 26（95%）を得た。

## 【0162】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.60 - 1.82 (m, 2H), 2.35 - 2.85 (m, 3H), 2.95 - 3.45 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.40 - 4.50 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 6.58 - 6.70 (m, 2H), 7.00 - 7.10 (m, 1H), 7.11 - 7.20 (m, 1H), 7.28 - 7.35 (m, 1H), 7.35 - 7.40 (m, 1H), 8.40 - 8.63 (m, 1H).

MS (ESI):  $m/z$  541 [M + Na] $^+$ .

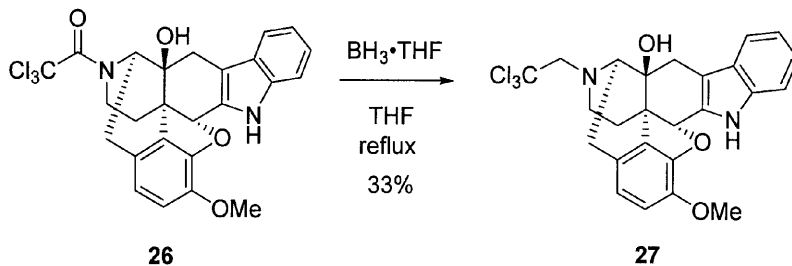
10

## 【0163】

(合成例 15)

17 - (2, 2, 2 - トリクロロエチル) - 6, 7 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 3 - メトキシインドロ [2', 3' : 6, 7] モルヒナン - 14 - オール (化合物 27) の合成

## 【化 4 4】



20

## 【0164】

合成例 3、ステップ 2 に記載の化合物 8 の合成法と同様の方法にて、化合物 26 から、白色油状物質として表題化合物 27（33%）を得た。

## 【0165】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.78 - 1.85 (m, 1H), 2.52 (dt,  $J = 5.2, 12.7$  Hz, 1H), 2.61 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 2.86 (dt,  $J = 3.2, 12.1$  Hz, 1H), 2.95 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 3.02 - 3.15 (m, 3H), 3.37 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H), 3.50 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 3.54 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.54 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 6.63 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.66 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.01 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.12 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.41 (s, 1H).

MS (ESI):  $m/z$  505 [M + H] $^+$ .

30

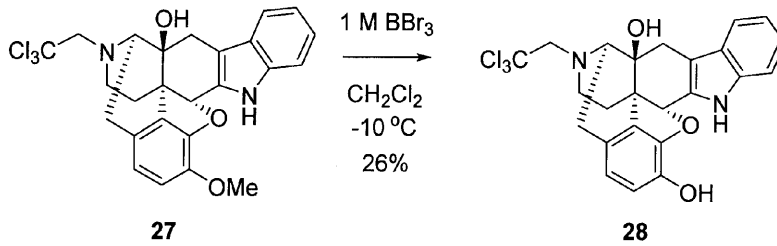
## 【0166】

40

(合成例 16)

17 - (3, 3, 3 - トリクロロエチル) - 6, 7 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシインドロ [2', 3' : 6, 7] モルヒナン - 3, 14 - ジオール (化合物 28) の合成

## 【化45】



## 【0167】

10

合成例2に記載の化合物6の合成法と同様の方法にて、化合物27から、白色油状物質として表題化合物28(26%)を得た。

## 【0168】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.76 - 1.82 (m, 1H), 2.53 (dt, J = 5.2, 12.7 Hz, 1H), 2.62 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.87 (dt, J = 3.4, 12.1 Hz, 1H), 2.62 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.02 - 3.15 (m, 3H), 3.38 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H).

20

MS (ESI): m/z 513 [M + Na]<sup>+</sup>.

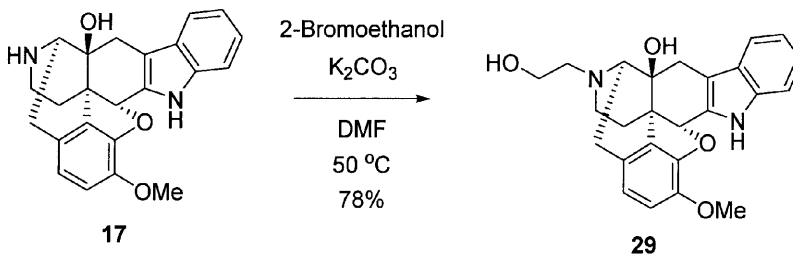
## 【0169】

(合成例17)

6,7-ジデヒドロ-4,5-エポキシ-17-(2-ヒドロキシエチル)-3-メトキシインドロ[2',3':6,7]モルヒナン-14-オール(化合物29)の合成

## 【化46】

30



## 【0170】

合成例7、ステップ3に記載の化合物18の合成法と同様の方法にて、化合物17の粗生成物から、白色固体物質として表題化合物29(78%)を得た。

40

## 【0171】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.65 - 1.80 (m, 1H), 2.25 - 2.37 (m, 2H), 2.52 - 2.73 (m, 3H), 2.61 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 6.3, 16.6 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 5.62 (s, 1H), 6.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 2プロトン(OH X 2)観察されず。

50

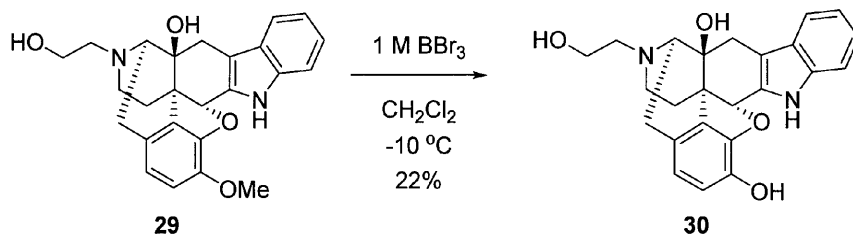
MS (ESI) : m/z 441 [M + Na]<sup>+</sup>.

【0172】

(合成例18)

6,7-ジデヒドロ-4,5-エポキシ-17-(2-ヒドロキシエチル)インドロ[2',3':6,7]モルヒナン-3,14-ジオール(化合物30)の合成

【化47】



10

【0173】

合成例2に記載の化合物6の合成法と同様の方法にて、化合物29から、白色油状物質として表題化合物30(22%)を得た。

【0174】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.69 - 1.73 (m, 1H), 2.25 - 2.42 (m, 2H), 2.55 - 2.74 (m, 3H), 2.59 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 6.4, 18.7 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 19.0 Hz, 1H), 3.58 - 3.72 (m, 2H), 5.58 (s, 1H), 6.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.90 - 6.98 (m, 1H), 7.03 - 7.10 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 3プロトン(OHX3)観察されず。

20

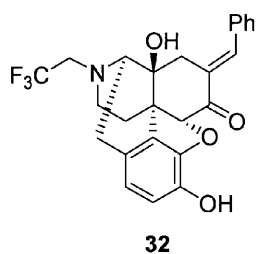
MS (ESI) : m/z 427 [M + Na]<sup>+</sup>.

【0175】

(合成例19)

(E)-7-ベンジリデン-4,5-エポキシ-17-(2,2,2-トリフルオロエチル)インドロ[2',3':6,7]ジヒドロキシモルヒナン-6-オン(化合物32)の合成

【化48】

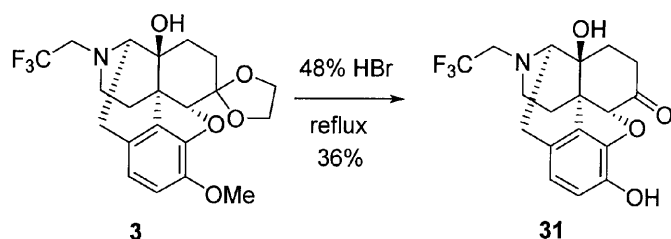


40

【0176】

《ステップ1》4,5-エポキシ-17-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,14-ジヒドロキシモルヒナン-6-オン(化合物32)の合成

## 【化49】



## 【0177】

10

化合物3 (151 mg, 0.35 mmol) に48%臭化水素酸(10 mL)を加え1時間還流した。氷冷下、反応液に25%アンモニアを加えpH = 9にした。精製水を加え、クロロホルムで3回抽出した後、有機層を合わせ飽和食塩水で1回洗浄し、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(40 - 100 μm, ヘキサン:酢酸エチル = 3 : 1)により精製し、白色アモルファスとして表題化合物31 (47 mg, 36%)を得た。

## 【0178】

20

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.55 - 1.68 (m, 1H), 1.91 (ddd,  $J = 2.9, 5.0, 13.4$  Hz, 1H), 2.32 (dt,  $J = 3.0, 14.5$  Hz, 1H), 2.45 - 2.59 (m, 2H), 2.72 - 2.82 (m, 2H), 2.90 - 3.20 (m, 5H), 4.70 - 4.80 (m, 2H), 6.61 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 2プロトン(OH X 2)観察されず。

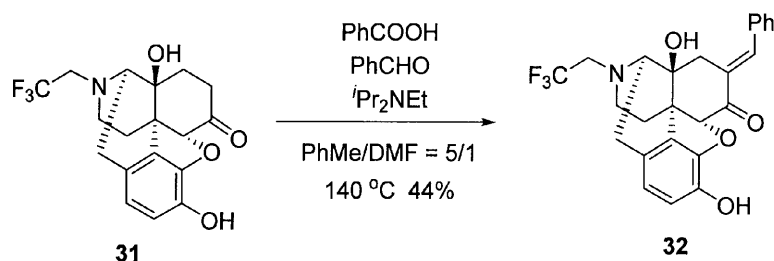
MS (ESI):  $m/z$  392  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

## 【0179】

《ステップ2》(E)-7-ベンジリデン-4,5-エポキシ-17-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,14-ジヒドロキシモルヒナン-6-オン(化合物32)の合成

## 【化50】

30



## 【0180】

40

化合物31 (52.6 mg, 0.14 mmol) をトルエン(5 mL)及びDMF(1 mL)に溶解し、安息香酸(45.8 mg, 0.38 mmol)、ベンズアルデヒド(0.036 mL, 0.36 mmol)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.13 mL, 0.75 mmol)を加え、140 °Cで24時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで3回抽出した。有機層を合わせ飽和食塩水で1回洗浄し、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分取TLC(ヘキサン:酢酸エチル = 130 : 104)により精製し、白色油状物質として表題化合物32 (28.5 mg, 44%)を得た。

## 【0181】

50

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.63 - 1.73 (m, 1H), 2.30 - 2.38 (m, 1H), 2.43 (dt,  $J = 5.5, 12.7$  Hz, 1H), 2.67 (dt,  $J = 3.5, 12.0$  Hz, 1H), 2.73 - 2.80 (m, 1H)

) , 2.84 - 2.94 (m, 1H) , 2.99 - 3.15 (m, 3H) , 3.07 (d, J = 18.4 Hz, 1H) , 3.10 (d, J = 18.1 Hz, 1H) , 4.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H) , 4.71 (s, 1H) , 6.02 (s, 1H) , 6.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H) , 6.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H) , 7.28 - 7.40 (m, 5H) , 7.66 (d, J = 2.6 Hz, 1H) .

MS (ESI) : m/z 480 [M + Na]<sup>+</sup> .

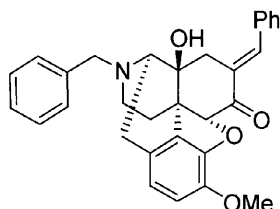
【0182】

(合成例20)

(E)-17-ベンジル-7-ベンジリデン-4,5-エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシモルヒナン-6-オン(化合物35)の合成

10

【化51】



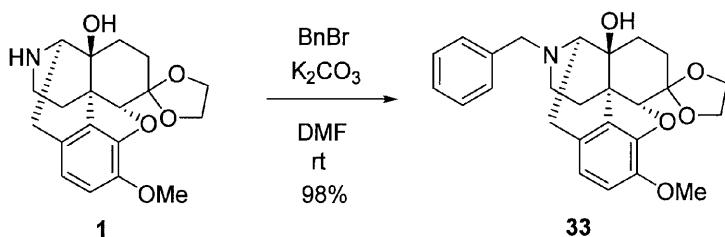
35

【0183】

20

《ステップ1》17-ベンジル-4,5-エポキシ-6,6-エチレンジオキシ-3-メトキシモルヒナン-14-オール(化合物33)の合成

【化52】



1

33

30

【0184】

合成例7、ステップ3に記載の化合物18の合成法と同様の方法にて、化合物1から、白色アモルファスとして表題化合物33(744 mg, 91%)を得た。

【0185】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.38 - 1.60 (m, 4H) , 2.15 - 2.29 (m, 3H) , 2.43 - 2.50 (m, 1H) , 2.62 (dd, J = 5.7, 18.1 Hz, 1H) , 2.88 (d, J = 5.5 Hz, 1H) , 3.19 (d, J = 18.3 Hz, 1H) , 3.65 (s, 2H) , 3.74 - 3.82 (m, 1H) , 3.87 (s, 3H) , 3.85 - 3.93 (m, 1H) , 4.02 (q, J = 6.6, 13.2 Hz, 1H) , 4.19 (ddd, J = 5.5, 6.9, 12.6 Hz, 1H) , 4.57 (s, 1H) , 4.90 - 5.15 (brs, 1H) , 6.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H) , 6.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H) , 7.22 - 7.38 (m, 5H) .

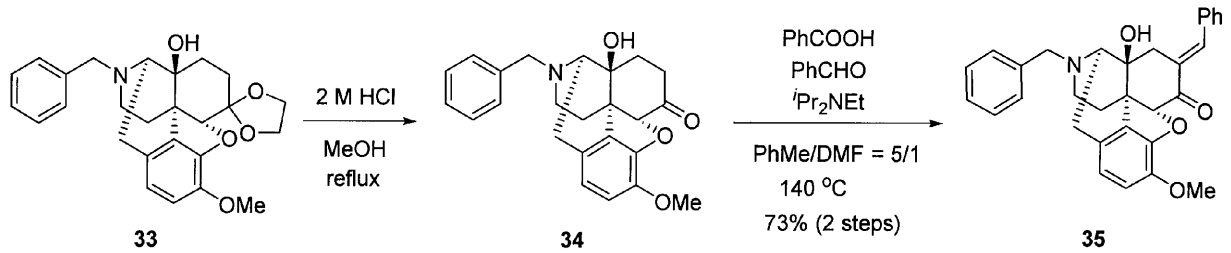
40

MS (ESI) : m/z 436 [M + H]<sup>+</sup> .

【0186】

《ステップ2》(E)-17-ベンジル-7-ベンジリデン-4,5-エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシモルヒナン-6-オン(化合物35)の合成

## 【化53】



## 【0187】

10

合成例1、ステップ2に記載の化合物4の合成法と同様の方法にて、化合物33から、化合物34の粗生成物を得た。得られた化合物34の粗生成物は精製することなく、次の反応に用いた。

## 【0188】

化合物34の粗生成物から、合成例19、ステップ2に記載の化合物32の合成法と同様の方法にて、白色油状物質として表題化合物35(103.8mg, 2段階収率73%)を得た。

## 【0189】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.62 - 1.70 (m, 1H), 2.27 - 2.42 (m, 3H), 2.54 - 2.60 (m, 1H), 2.71 (dd,  $J = 6.5, 18.6$  Hz, 1H), 2.93 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 3.00 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.33 (d,  $J = 18.7$  Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.67 (s, 1H), 6.71 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.22 - 7.38 (m, 10H), 7.63 - 7.68 (m, 1H), 1プロトン(OH)観察されず。  
MS (ESI):  $m/z$  480 [M+H] $^+$ .

20

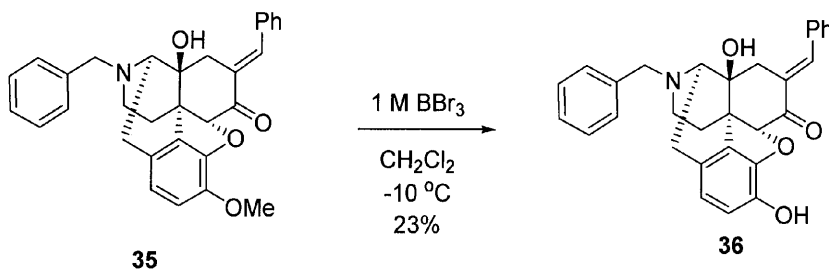
## 【0190】

(合成例21)

(E)-17-ベンジル-7-ベンジリデン-4,5-エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルヒナン-6-オン(化合物36)の合成

30

## 【化54】



## 【0191】

40

合成例2に記載の化合物6の合成法と同様の方法にて、化合物35から、白色油状物質として表題化合物36(23%)を得た。

## 【0192】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.60 - 1.70 (m, 1H), 2.28 - 2.42 (m, 3H), 2.55 - 2.63 (m, 1H), 2.70 (dd,  $J = 6.1, 18.5$  Hz, 1H), 2.94 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 3.00 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 3.31 (d,  $J = 18.6$  Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 4.69 (s, 1H), 6.67 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.20 - 7.40 (m, 10H), 7.60 - 7.68 (m, 1H), 2プロトン(OH X 2)観察されず。

50

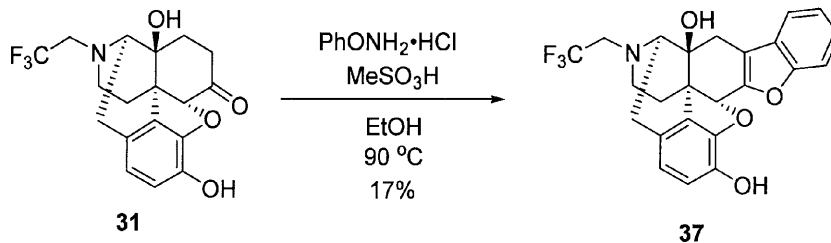
MS (ESI) : m/z 466 [M + H]<sup>+</sup>.

【0193】

(合成例22)

6,7-ジデヒドロ-4,5-エポキシ-17-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフロ[2',3':6,7]モルヒナン-3,14-ジオール(化合物37)の合成

【化55】



10

【0194】

化合物31 (56.3 mg, 0.15 mmol) をエタノール (5 mL) に溶解し、O-フェニルヒドロキシルアミン塩酸塩 (44.4 mg, 0.31 mmol) 及びメタンスルホン酸 (0.045 mL, 0.46 mmol) を加え、90 で9時間攪拌した。氷冷下、反応液に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。有機層を合わせ飽和食塩水で1回洗浄し、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分取TLC (クロロホルム:メタノール=200:10) により精製し、白色油状物質として表題化合物37 (30.2 mg, 39%) を得た。

20

【0195】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.78 - 1.83 (m, 1H), 2.47 (dt, J = 5.4, 12.7 Hz, 1H), 2.54 - 2.61 (m, 1H), 2.67 (dt, J = 3.5, 12.0 Hz, 1H), 2.75 - 2.82 (m, 1H), 2.84 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.95 - 3.19 (m, 2H), 3.10 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 6.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.15 - 7.20 (m, 1H), 7.25 - 7.30 (m, 1H), 7.38 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H).

30

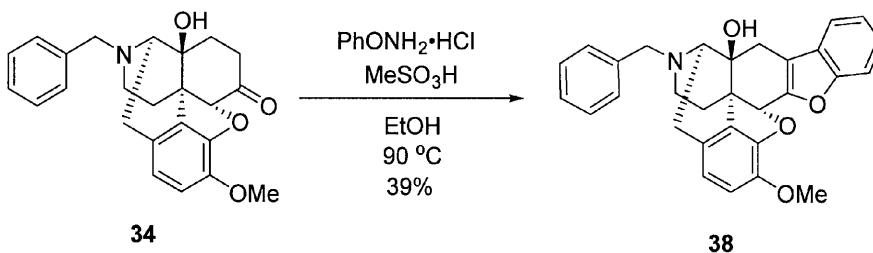
MS (ESI) : m/z 466 [M + Na]<sup>+</sup>.

【0196】

(合成例23)

17-ベンジル-6,7-ジデヒドロ-4,5-エポキシ-3-メトキシベンゾフロ[2',3':6,7]モルヒナン-14-オール(化合物38)の合成

【化56】



40

【0197】

合成例22に記載の化合物37の合成法と同様の方法にて、化合物34から、白色油状

50

物質として表題化合物 38 (39%) を得た。

【0198】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.79 - 1.85 (m, 1H), 2.23 - 2.42 (m, 2H), 2.52 - 2.63 (m, 2H), 2.74 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 2.82 (dd,  $J = 6.5, 18.6$  Hz, 1H), 3.13 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.33 (d,  $J = 18.6$  Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 5.61 (s, 1H), 6.64 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.67 (d, 8.2 Hz, 1H), 7.10 - 7.15 (m, 1H), 7.20 - 7.50 (m, 9H).

MS (ESI):  $m/z$  466 [M + H]<sup>+</sup>.

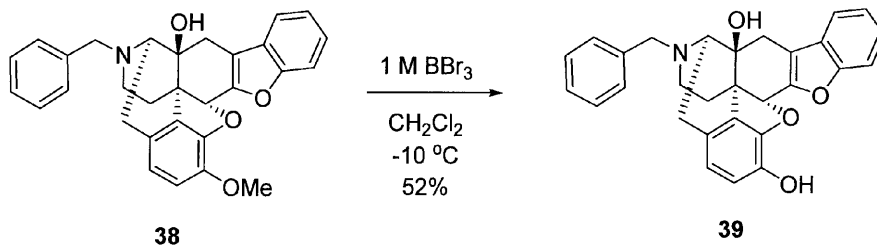
10

【0199】

(合成例 24)

17-ベンジル-6,7-ジデヒドロ-4,5-エポキシベンゾフロ[2',3':6,7]モルヒナン-3,14-ジオール(化合物 39)の合成

【化 57】



20

【0200】

合成例 2 に記載の化合物 6 の合成法と同様の方法にて、化合物 38 から、白色油状物質として表題化合物 39 (52%) を得た。

【0201】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.72 - 1.85 (m, 1H), 2.31 - 2.43 (m, 2H), 2.50 - 2.65 (m, 2H), 2.74 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 2.79 (dd,  $J = 6.5, 18.5$  Hz, 1H), 3.12 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.30 (d,  $J = 18.6$  Hz, 1H), 3.69 (dd,  $J = 13.1, 18.1$  Hz, 2H), 4.40 - 4.90 (brs, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.57 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.10 - 7.18 (m, 1H), 7.20 - 7.44 (m, 8H), 1プロトン(OH)観察されず。

30

MS (ESI):  $m/z$  452 [M + H]<sup>+</sup>.

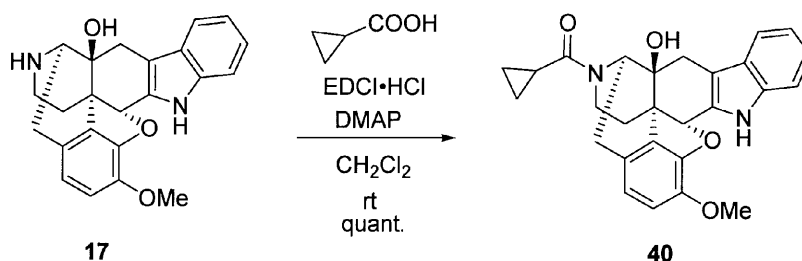
【0202】

(合成例 25)

(6,7-ジデヒドロ-4,5-エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシインドロ[2',3':6,7]モルヒナン-17-イル)(シクロプロピル)メタノン(化合物 40)の合成

40

【化 58】



50



## 【0203】

合成例3、ステップ1に記載の化合物7の合成法と同様の方法にて、化合物17から、白色油状物質として表題化合物40（定量的）を得た。

## 【0204】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.70 - 0.90 (m, 2H), 0.90 - 1.20 (m, 2H), 1.60 - 2.00 (m, 2H), 2.25 - 3.18 (m, 5H), 3.20 - 3.50 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.05 - 4.20 (m, 0.65H), 4.48 - 4.60 (m, 0.35H), 4.67 - 4.78 (m, 0.35H), 5.24 (d,  $J = 6.3$  Hz, 0.65H), 5.62 (s, 0.35), 5.67 (s, 0.65H), 6.63 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.68 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.05 (t,  $J = 7.4, 14.5$  Hz, 1H), 7.17 (t,  $J = 7.7, 14.8$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.25 - 8.50 (m, 1H), 1プロトン(OH)観察されず。

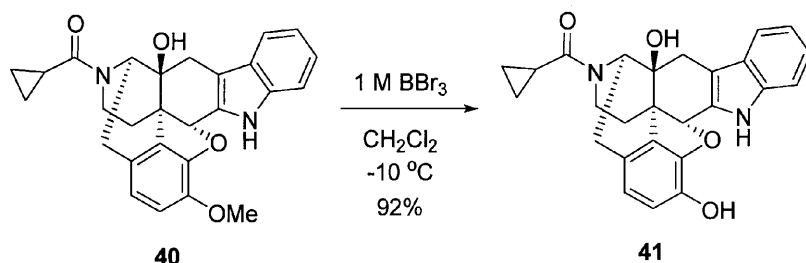
MS (ESI):  $m/z$  465  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## 【0205】

(合成例26)

(6,7-ジデヒドロ-4,5-エポキシ-3,14-ジヒドロキシインドロ[2',3':6,7]モルヒナン-17-イル)(シクロプロピル)メタノン(化合物41)の合成

## 【化59】



## 【0206】

合成例2に記載の化合物6の合成法と同様の方法にて、化合物40から、白色アモルファスとして表題化合物41（92%）を得た。

## 【0207】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0.70 - 0.91 (m, 3H), 0.91 - 1.05 (m, 1H), 1.67 (dd,  $J = 2.9, 12.8$  Hz, 0.5H), 1.73 (dd,  $J = 2.9, 12.8$  Hz, 0.5H), 1.92 - 2.05 (m, 0.5H), 2.05 - 2.18 (m, 0.5H), 2.41 (dt,  $J = 5.2, 12.7$  Hz, 0.5H), 2.55 (dt,  $J = 4.8, 12.5$  Hz, 0.5H), 2.60 - 3.05 (m, 3H), 2.76 (dt,  $J = 4.0, 13.6$  Hz, 0.5H), 3.18 - 3.40 (m, 1H), 3.47 (dd,  $J = 6.6, 18.4$  Hz, 0.5H), 4.22 (dd,  $J = 4.8, 13.8$  Hz, 0.5H), 4.46 (dd,  $J = 4.9, 13.6$  Hz, 0.5H), 4.78 (d,  $J = 6.5$  Hz, 0.5H), 5.09 (d,  $J = 6.6$  Hz, 0.5H), 5.61 (s, 0.5H), 5.62 (s, 0.5H), 6.50 - 6.67 (m, 2H), 6.90 - 7.00 (m, 1H), 7.02 - 7.13 (m, 1H), 7.31 (dd,  $J = 3.7, 8.7$  Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J = 4.6, 7.8$  Hz, 1H), 3プロトン(OH X 2, NH)観察されず。

MS (ESI):  $m/z$  451  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

## 【0208】

10

20

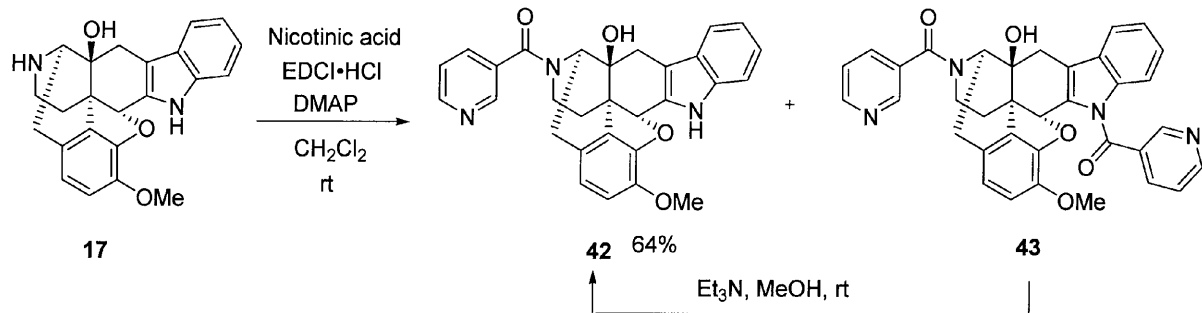
30

40

50

(合成例 27)

(6,7-ジデヒドロ-4,5-エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシインドロ[2',3':6,7]モルヒナン-17-イル)(ピリジン-3-イル)メタノン(化合物42)の合成  
【化60】



10

【0209】

合成例3、ステップ1に記載の化合物7の合成法と同様の方法にて、化合物17(200mg, 0.53mmol)から、白色油状物質として表題化合物42及び43を得た。化合物42及び43の混合物をメタノール(2mL)に溶解し、トリエチルアミン(72μL, 0.52mmol)を加えて、室温で3時間撹拌した。反応液にクエン酸を加え、酢酸エチルで3回抽出した後、有機層を合わせ飽和食塩水で1回洗浄し、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(40-100クロロホルム:アンモニアメタノール=100:2)で精製し、白色油状物質として表題化合物42(164mg, 2段階収率64%)を得た。

20

【0210】

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): 1.42-1.80(m, 1H), 2.54(dt, J=5.2, 13.0Hz, 0.6H), 2.30-2.71(m, 2H), 2.89(dt, J=4.4, 13.4Hz, 0.4H), 2.92-3.18(m, 1.6H), 3.18-3.50(m, 1.4H), 3.66(d, J=7.2Hz, 3H), 3.62-3.80(m, 0.4H), 4.05(d, J=6.4Hz, 0.6H), 4.55(dd, J=5.2, 13.6Hz, 0.6H), 5.23(d, J=6.6Hz, 0.4H), 5.60-5.68(m, 1H), 6.58-6.75(m, 2H), 6.85-7.00(m, 1H), 7.01-7.14(m, 1H), 7.20-7.58(m, 3H), 7.80-8.03(m, 1H), 8.55-8.75(m, 2H), 2プロトン(OH, NH)観察されず。

30

MS(ESI): m/z 480[M+H]<sup>+</sup>。

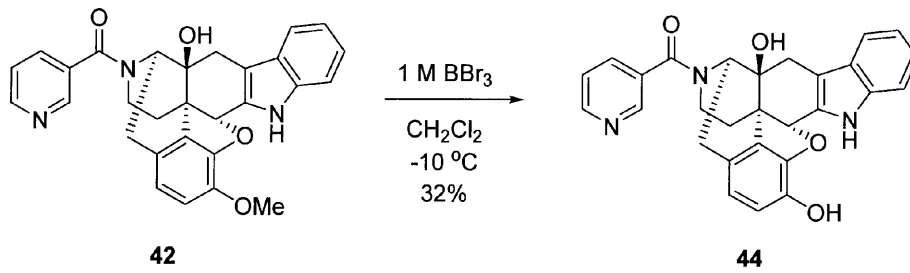
【0211】

(合成例28)

(6,7-ジデヒドロ-4,5-エポキシ-3,14-ジヒドロキシインドロ[2',3':6,7]モルヒナン-17-イル)(ピリジン-3-イル)メタノン(化合物44)の合成

40

## 【化 6 1】



10

## 【 0 2 1 2 】

合成例 2 に記載の化合物 6 の合成法と同様の方法にて、化合物 4 2 から、白色アモルファスとして表題化合物 4 4 ( 3 2 % ) を得た。

## 【 0 2 1 3 】

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 MHz , Pyridine -  $d_5$  ) : 1 . 7 4 - 1 . 8 2 ( m , 0 . 3 3 H ) , 1 . 8 7 - 1 . 9 5 ( m , 0 . 6 7 H ) , 2 . 8 2 ( d ,  $J = 1 5 . 6$  Hz , 0 . 6 7 H ) , 2 . 9 0 - 3 . 1 0 ( m , 2 H ) , 2 . 9 6 ( d ,  $J = 1 5 . 6$  Hz , 0 . 3 3 H ) , 3 . 1 8 ( dt ,  $J = 3 . 5 , 1 3 . 5$  Hz , 0 . 6 7 H ) , 3 . 2 0 - 3 . 2 9 ( m , 1 H ) , 3 . 3 0 - 3 . 4 0 ( m , 0 . 6 7 H ) , 3 . 4 6 ( dt ,  $J = 3 . 5 , 1 3 . 5$  Hz , 0 . 3 3 H ) , 3 . 5 4 - 3 . 6 3 ( m , 0 . 3 3 H ) , 3 . 6 8 - 3 . 7 8 ( m , 0 . 3 3 H ) , 4 . 5 3 ( d ,  $J = 6 . 2$  Hz , 0 . 6 7 H ) , 5 . 0 1 - 5 . 1 0 ( m , 0 . 6 7 H ) , 5 . 8 5 - 5 . 9 0 ( m , 0 . 3 3 H ) , 5 . 9 4 ( s , 0 . 6 7 H ) , 6 . 1 0 ( s , 0 . 3 3 H ) , 6 . 8 2 ( d ,  $J = 8 . 0$  Hz , 1 H ) , 7 . 1 0 - 7 . 6 9 ( m , 6 H ) , 7 . 9 5 - 8 . 0 0 ( m , 0 . 3 3 H ) , 8 . 2 2 - 8 . 2 7 ( m , 0 . 6 7 H ) , 8 . 6 6 - 8 . 8 4 ( m , 1 H ) , 9 . 1 3 - 9 . 1 7 ( m , 0 . 3 3 H ) , 9 . 3 4 - 9 . 3 8 ( m , 0 . 6 7 H ) , 1 1 . 5 - 1 1 . 8 ( m , 1 H ) , 1 2 . 4 - 1 2 . 6 ( m , 1 H ) , 1 プロトン ( OH ) 観 察 さ れ ず

20

MS ( ESI ) :  $m/z$  4 8 8 [ M + Na ]  $^+$  .

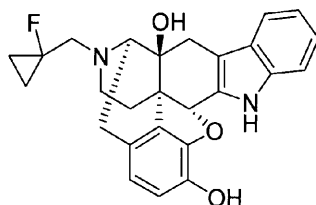
## 【 0 2 1 4 】

( 合成例 2 9 )

6 , 7 - ジデヒドロ - 4 , 5 - エポキシ - 1 7 - ( ( 1 - フルオロシクロプロピル ) メチル ) インドロ [ 2 ' , 3 ' : 6 , 7 ] モルヒナン - 3 , 1 4 - ジオール ( 化合物 4 8 ) の合成

30

## 【化 6 2】

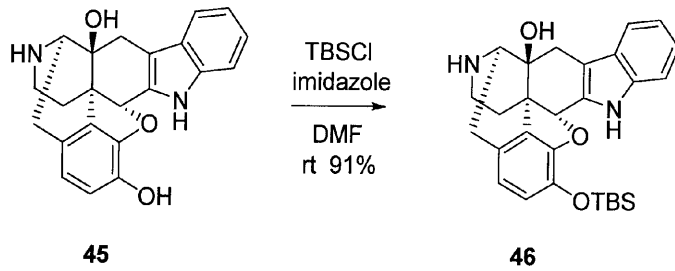
**48**

40

## 【 0 2 1 5 】

《ステップ 1》 3 - ( ( tert - ブチルジメチルシリル ) オキシ ) - 6 , 7 - ジデヒドロ - 4 , 5 - エポキシインドロ [ 2 ' , 3 ' : 6 , 7 ] モルヒナン - 1 4 - オール ( 化合物 4 6 ) の合成

## 【化63】



## 【0216】

10

Portoghese P. S., et al., Opioid agonist and antagonist activities of morphindoles related to naltrindole, J. Med. Chem., 35, 4325-4329, 1992.に記載の方法にしたがい合成した化合物45 (92.8 mg, 0.258 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (1.5 mL) に溶解し、tert-ブチルジメチルクロロシラン (116 mg, 0.77 mmol) 及びイミダゾール (105 mg, 1.55 mmol) のDMF (0.5 mL) 溶液を加え、4時間室温で撹拌した。氷冷下、反応液に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。有機層を合わせ飽和食塩水で1回洗浄し、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 (40-100 μm, クロロホルム:メタノール=100:6-100:14) により精製し、白色アモルファスとして表題化合物46 (111 mg, 91%) を得た。

20

## 【0217】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.00 - 0.02 (s, 3H), 0.03 - 0.05 (s, 3H), 0.87 - 0.90 (s, 9H), 1.63 - 1.75 (m, 1H), 2.34 (dt,  $J = 5.4, 12.5$  Hz, 1H), 2.60 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 2.72 - 2.90 (m, 2H), 2.83 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 3.08 (d,  $J = 18.3$  Hz, 1H), 3.25 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.33 (dd,  $J = 6.6, 18.4$  Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 6.52 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.57 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.97 - 7.08 (m, 1H), 7.10 - 7.19 (m, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 1プロトン (NH) 観察されず。

30

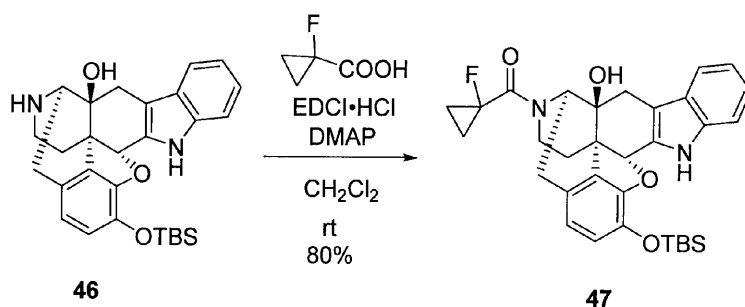
MS (ESI):  $m/z$  475  $[M+H]^+$ .

## 【0218】

《ステップ2》(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-6,7-ジデヒドロ-4,5-エポキシ-14-ヒドロキシインドロ[2',3':6,7]モルヒナン-17-イル)((1-フルオロシクロプロピル)メチル)メタノン(化合物47)の合成

## 【化64】

40



## 【0219】

50

合成例 3、ステップ 1 に記載の化合物 7 の合成法と同様の方法にて、化合物 46 から、白色アモルファスとして表題化合物 47 (80%) を得た。

【0220】

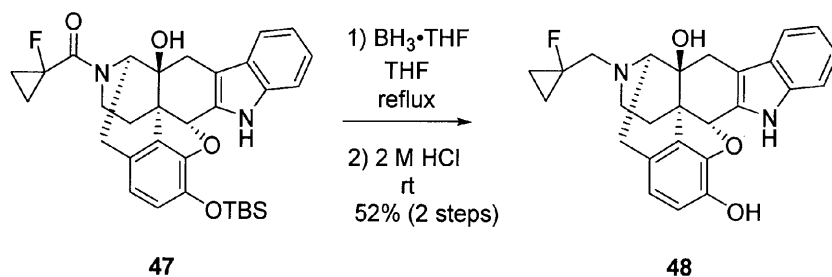
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.01 - 0.10 (m, 6H), 0.81 - 0.95 (m, 9H), 1.15 - 1.50 (m, 4H), 1.70 - 1.80 (m, 1H), 2.30 - 3.50 (m, 7H), 4.17 - 4.50 (m, 1H), 4.70 - 4.80 (m, 0.4H), 5.00 - 5.11 (m, 0.6H), 5.48 - 5.64 (m, 1H), 6.56 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.62 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.06 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.18 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.10 - 8.30 (m, 1H).  
MS (ESI):  $m/z$  583 [M + Na] $^+$ .

10

【0221】

《ステップ 3》6, 7 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 17 - ((1 - フルオロシクロプロピル)メチル)インドロ[2', 3': 6, 7]モルヒナン - 3, 14 - ジオール (化合物 48) の合成

【化 65】



20

【0222】

化合物 47 (63.1 mg, 0.11 mmol) を THF (3 mL) に溶解し、ボラン - THF 錯体の 1.0 M THF 溶液 (0.71 mL, 0.68 mmol) を加え、1 時間還流した。放冷後、氷冷下で 2 M 塩酸 (1.5 mL) を加え、3 時間室温で攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液により pH = 9 にし、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせ飽和食塩水で 1 回洗浄し、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分取 TLC (ヘキサン: 酢酸エチル = 100:100) により精製し、白色油状物質として表題化合物 48 (25.2 mg, 2 段階収率 52%) を得た。

30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.59 - 0.71 (m, 2H), 1.08 - 1.18 (m, 2H), 1.70 - 1.78 (m, 1H), 2.36 - 2.48 (m, 2H), 2.65 (d,  $J = 15.6$  Hz, 2H), 2.69 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 2.77 - 3.02 (m, 3H), 2.93 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 3.13 (d,  $J = 18.6$  Hz, 1H), 3.36 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.43 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.51 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.00 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.10 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 1 プロトン (OH) 観察されず。  
MS (ESI):  $m/z$  433 [M + H] $^+$ .

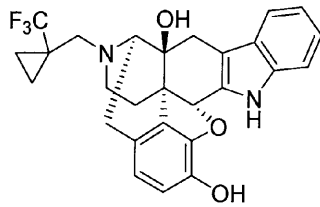
40

【0223】

(合成例 30)

6, 7 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 17 - ((1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)インドロ[2', 3': 6, 7]モルヒナン - 3, 14 - ジオール (化合物 50) の合成

## 【化 6 6】



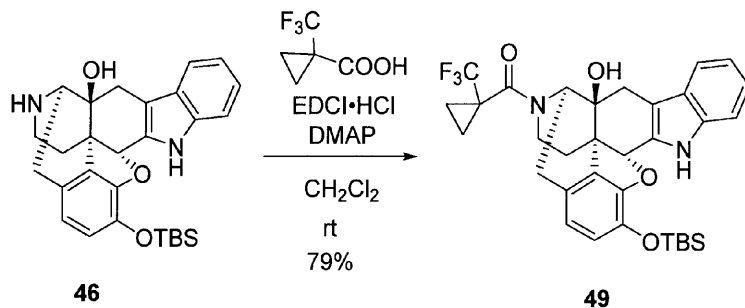
50

## 【 0 2 2 4】

10

《ステップ 1》(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-6,7-ジデヒドロ-4,5-エポキシ-14-ヒドロキシインドロ[2',3':6,7]モルヒナン-17-イル)(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メタノン(化合物 49)の合成

## 【化 6 7】



20

## 【 0 2 2 5】

合成例 3、ステップ 1 に記載の化合物 7 の合成法と同様の方法にて、化合物 46 から、白色油状物質として表題化合物 49 (79%) を得た。

## 【 0 2 2 6】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.00 - 0.05 (m, 6H), 0.85 - 0.90 (m, 9H), 1.15 - 1.40 (m, 3H), 1.63 - 1.90 (m, 2H), 2.20 - 3.40 (m, 7H), 3.50 - 3.68 (m, 1H), 4.10 - 4.30 (m, 0.5H), 5.00 - 5.20 (m, 0.5H), 5.53 (s, 1H), 6.54 (d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ , 1H), 6.60 (d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.06 (t,  $J = 7.4\text{ Hz}$ , 1H), 7.17 (t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.31 (d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.32 - 7.40 (m, 1H), 8.15 - 8.35 (m, 1H).

30

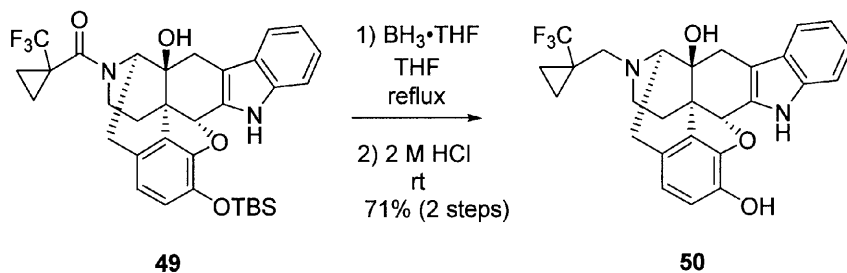
MS (ESI):  $m/z$  633  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

## 【 0 2 2 7】

《ステップ 3》6,7-ジデヒドロ-4,5-エポキシ-17-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)インドロ[2',3':6,7]モルヒナン-3,14-ジオール(化合物 50)の合成

40

## 【化 6 8】



10

## 【0228】

合成例 29、ステップ 3 に記載の化合物 48 の合成法と同様の方法にて、化合物 49 から、白色油状物質として表題化合物 50 (2 段階収率 71%) を得た。

## 【0229】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.55 - 0.70 (m, 2H), 1.02 - 1.15 (m, 2H), 1.73 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 2.20 - 2.31 (m, 1H), 2.38 (dd,  $J = 4.8, 12.6$  Hz, 1H), 2.45 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H), 2.62 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 2.70 - 3.09 (m, 3H), 2.83 (dd,  $J = 6.4, 18.5$  Hz, 1H), 2.93 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 3.21 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 6.42 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.52 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.00 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.11 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.36 (s, 1H).

20

MS (ESI):  $m/z$  483  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

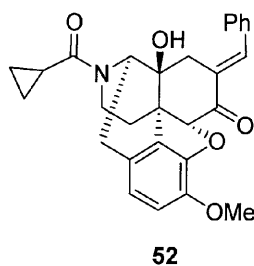
## 【0230】

(合成例 31)

((E)-7-ベンジリデン-4,5-エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシ-6-オキソモルヒナン-17-イル)(シクロプロピル)メタノン(化合物 52)の合成

30

## 【化 6 9】

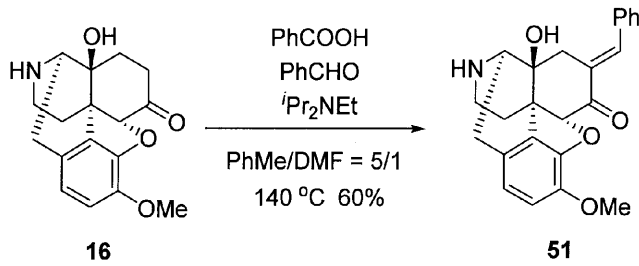


40

## 【0231】

《ステップ 1》((E)-7-ベンジリデン-4,5-エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシモルヒナン-6-オン(化合物 51)の合成

## 【化 7 0】



10

## 【 0 2 3 2】

合成例 19、ステップ 2 に記載の化合物 32 の合成法と同様の方法にて、化合物 16 から、白色油状物質として表題化合物 51 (60%) を得た。

## 【 0 2 3 3】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.60 - 1.68 (m, 1 H), 2.30 - 2.44 (m, 2 H), 2.80 - 2.94 (m, 2 H), 2.99 (d,  $J = 16.6\text{ Hz}$ , 1 H), 3.10 - 3.18 (m, 2 H), 3.26 - 3.34 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 4.59 (s, 1 H), 6.68 (d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ , 1 H), 6.75 (d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ , 1 H), 7.20 - 7.40 (m, 5 H), 7.64 (d,  $J = 2.4\text{ Hz}$ , 1 H), 7.89 (d,  $J = 7.4\text{ Hz}$ , 1 H), 1 プロトン (OH) 観察されず。

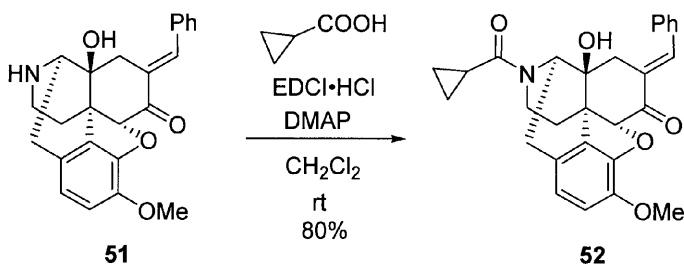
20

MS (ESI):  $m/z$  412 [M + Na]<sup>+</sup>.

## 【 0 2 3 4】

《ステップ 2》( (E)-7-ベンジリデン-4,5-エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシ-6-オキソモルヒナン-17-イル)(シクロプロピル)メタノン(化合物 52) の合成

## 【化 7 1】



30

## 【 0 2 3 5】

合成例 3、ステップ 1 に記載の化合物 7 の合成法と同様の方法にて、化合物 51 から、白色アモルファスとして表題化合物 52 (80%) を得た。

## 【 0 2 3 6】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.60 - 1.00 (m, 4 H), 1.50 - 1.68 (m, 1 H), 1.68 - 1.95 (m, 1 H), 2.30 - 2.60 (m, 2 H), 2.80 - 3.40 (m, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 4.00 - 4.16 (m, 0.65 H), 4.35 - 4.48 (m, 0.35 H), 4.50 - 4.62 (m, 0.35 H), 4.68 (s, 1 H), 5.02 (d, 0.65 H), 6.70 (d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ , 1 H), 6.78 (d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ , 1 H), 7.20 - 7.40 (m, 5 H), 7.66 (s, 1 H).

40

MS (ESI):  $m/z$  480 [M + Na]<sup>+</sup>.

## 【 0 2 3 7】

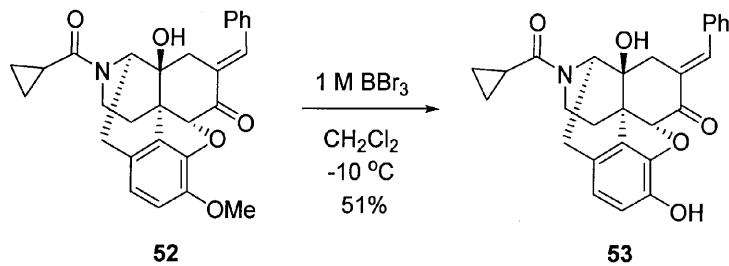
(合成例 32)

50



( ( E ) - 7 - ベンジリデン - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 1 4 - ジヒドロキシ - 6 - オキソモルヒナン - 1 7 - イル ) ( シクロプロピル ) メタノン ( 化合物 5 3 ) の合成

【化 7 2】



10

【 0 2 3 8 】

合成例 2 に記載の化合物 6 の合成法と同様の方法にて、化合物 5 2 から、黄色アモルファスとして表題化合物 5 3 ( 5 1 % ) を得た。

【 0 2 3 9 】

$^1H$  NMR ( 4 0 0 MHz ,  $CD_3OD$  ) : 0 . 6 0 - 1 . 0 0 ( m , 4 H ) , 1 . 4 8 - 1 . 6 2 ( m , 1 H ) , 1 . 9 0 - 2 . 1 0 ( m , 1 H ) , 2 . 3 8 ( dt ,  $J = 5 . 4 , 1 2 . 8$  Hz , 0 . 5 H ) , 2 . 4 4 - 2 . 6 0 ( m , 1 . 5 H ) , 2 . 7 4 ( dt ,  $J = 4 . 0 , 1 3 . 5$  Hz , 0 . 5 H ) , 2 . 8 5 ( d ,  $J = 1 8 . 6$  Hz , 0 . 5 H ) , 3 . 0 2 ( d ,  $J = 1 8 . 4$  Hz , 0 . 5 H ) , 3 . 0 2 - 3 . 1 5 ( m , 1 H ) , 3 . 1 6 - 3 . 2 8 ( m , 1 H ) , 3 . 3 9 ( dd ,  $J = 6 . 6 , 1 8 . 6$  Hz , 0 . 5 H ) , 4 . 2 1 ( dd ,  $J = 4 . 9 , 1 4 . 0$  Hz , 0 . 5 H ) , 4 . 4 2 ( dd ,  $J = 5 . 1 , 1 3 . 8$  Hz , 0 . 5 H ) , 4 . 6 3 ( d ,  $J = 5 . 4$  Hz , 1 H ) , 4 . 6 7 ( d ,  $J = 6 . 4$  Hz , 0 . 5 H ) , 4 . 9 4 ( d ,  $J = 6 . 5$  Hz , 0 . 5 H ) , 6 . 6 2 - 6 . 7 5 ( m , 2 H ) , 7 . 2 8 - 7 . 4 0 ( m , 5 H ) , 7 . 6 2 ( dd ,  $J = 2 . 3 , 1 2 . 3$  Hz , 1 H ) , 2 プロトン ( OH X 2 ) 観察されず .

20

MS ( ESI ) :  $m/z$  4 6 6 [ M + Na ]  $^+$  .

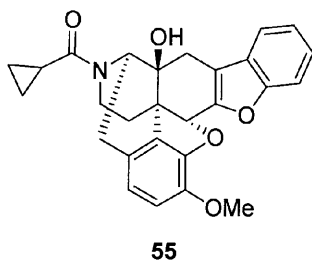
【 0 2 4 0 】

( 合成例 3 3 )

30

( 6 , 7 - ジデヒドロ - 4 , 5 - エポキシ - 1 4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンゾフロ [ 2 ' , 3 ' : 6 , 7 ] モルヒナン - 1 7 - イル ) ( シクロプロピル ) メタノン ( 化合物 5 5 ) の合成

【化 7 3】

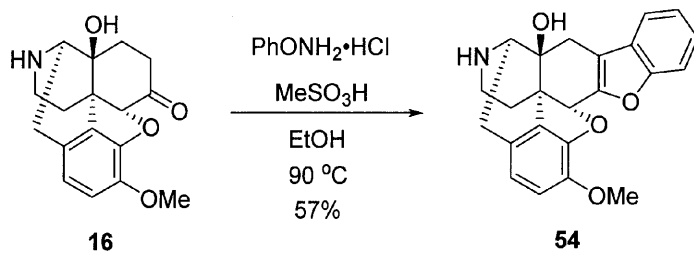


40

【 0 2 4 1 】

《ステップ 1》 6 , 7 - ジデヒドロ - 4 , 5 - エポキシ - 3 - メトキシベンゾフロ [ 2 ' , 3 ' : 6 , 7 ] モルヒナン - 1 4 - オール ( 化合物 5 4 ) の合成

## 【化 7 4】



10

## 【0 2 4 2】

合成例 2 2 に記載の化合物 3 7 の合成法と同様の方法にて、化合物 1 6 から、褐色アモルファスとして表題化合物 5 4 (5 7 %) を得た。

## 【0 2 4 3】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.70 - 1.88 (m, 1H), 2.36 (dt,  $J = 7.2, 12.6$  Hz, 1H), 2.59 (dd,  $J = 1.5, 16.0$  Hz, 1H), 2.75 - 2.81 (m, 1H), 2.79 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 2.87 (dt,  $J = 3.5, 12.2$  Hz, 1H), 3.09 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H), 3.22 - 3.28 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 5.59 (s, 1H), 6.62 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.16 (t,  $J = 7.2, 11.1$  Hz, 1H), 7.20 - 7.28 (m, 1H), 7.37 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 2 プロトン (OH, NH) 観察されず。

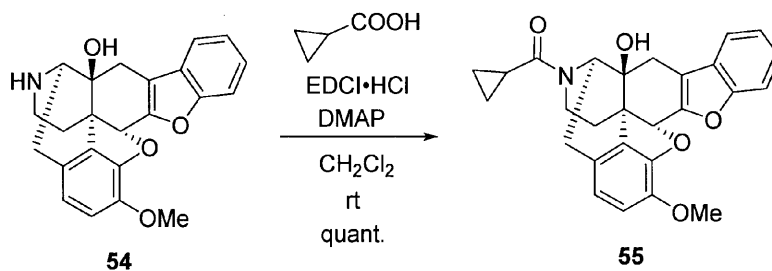
20

MS (ESI):  $m/z$  376 [M + H]<sup>+</sup>.

## 【0 2 4 4】

《ステップ 2》(6, 7 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 1 4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンゾフロ[2', 3': 6, 7]モルヒナン - 1 7 - イル)(シクロプロピル)メタノン(化合物 5 5)の合成

## 【化 7 5】



30

## 【0 2 4 5】

合成例 3、ステップ 1 に記載の化合物 7 の合成法と同様の方法にて、化合物 5 4 から、白色アモルファスとして表題化合物 5 5 (定量的) を得た。

40

## 【0 2 4 6】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.70 - 1.18 (m, 4H), 1.70 - 1.90 (m, 2H), 2.50 - 3.50 (m, 7H), 3.80 (s, 3H), 4.02 - 4.18 (m, 0.7H), 4.45 - 4.59 (m, 0.3H), 4.69 - 4.75 (m, 0.3H), 5.22 (d,  $J = 6.3$  Hz, 0.7H), 5.55 - 5.68 (m, 1H), 6.64 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.18 (t,  $J = 7.4, 14.9$  Hz, 1H), 7.21 - 7.35 (m, 1H), 7.39 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H).

50

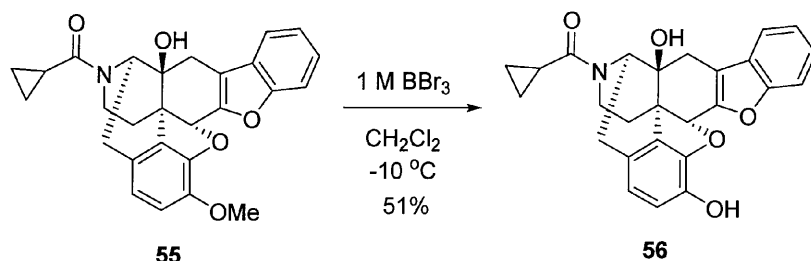
MS (ESI) : m/z 466 [M + Na]<sup>+</sup>.

【0247】

(合成例34)

(6,7-ジデヒドロ-4,5-エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-3-メトキシベンゾフロ[2',3':6,7]モルヒナン-17-イル)(シクロプロピル)メタノン(化合物56)の合成

【化76】



10

【0248】

合成例2に記載の化合物6の合成法と同様の方法にて、化合物55から、白色アモルファスとして表題化合物56(51%)を得た。

【0249】

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 0.70 - 1.00 (m, 4H), 1.60 - 1.75 (m, 1H), 1.90 - 2.12 (m, 1H), 2.40 (dt, J = 5.2, 12.8 Hz, 0.5H), 2.48 - 2.88 (m, 3H), 2.71 (dt, J = 3.9, 13.6 Hz, 0.5H), 3.00 (d, J = 18.5 Hz, 0.5H), 3.14 (dt, J = 3.6, 13.6 Hz, 0.5H), 3.25 - 3.38 (m, 0.5H), 3.46 (dd, J = 6.6, 18.5 Hz, 0.5H), 4.18 (dd, J = 4.7, 13.8 Hz, 0.5H), 4.44 (dd, J = 4.9, 13.7 Hz, 0.5H), 4.80 (d, J = 6.6 Hz, 0.5H), 5.10 (d, J = 6.6 Hz, 0.5H), 5.55 (s, 0.5H), 5.56 (s, 0.5H), 6.55 - 6.70 (m, 2H), 7.10 - 7.20 (m, 1H), 7.20 - 7.30 (m, 1H), 7.41 (dd, J = 6.4, 11.5 Hz, 2H), 2プロトン(OH X 2) 観察されず。

30

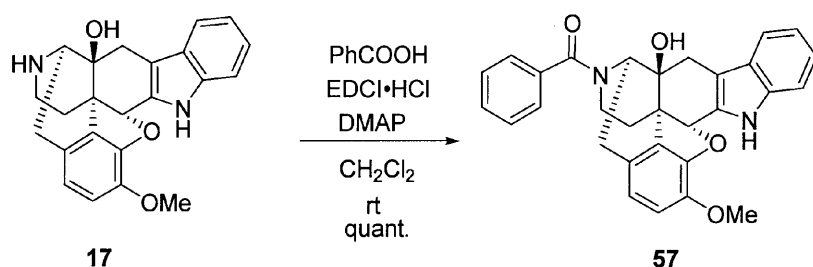
MS (ESI) : m/z 452 [M + Na]<sup>+</sup>.

【0250】

(合成例35)

(6,7-ジデヒドロ-4,5-エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシインドロ[2',3':6,7]モルヒナン-17-イル)(フェニル)メタノン(化合物57)の合成

【化77】



40

【0251】

合成例3、ステップ1に記載の化合物7の合成法と同様の方法にて、化合物17から、

50

白色アモルファスとして表題化合物 57 (定量的) を得た。

【0252】

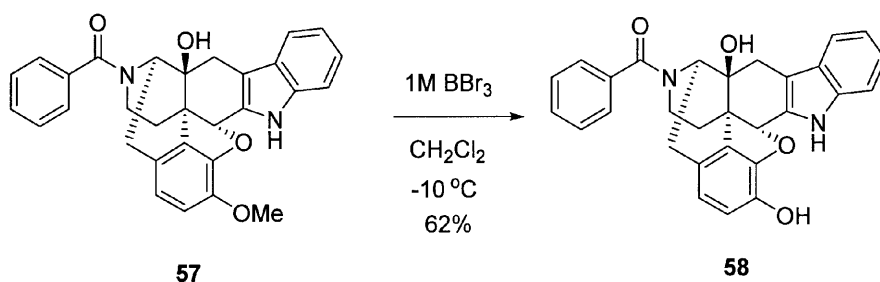
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.52 - 1.65 (m, 0.6 H), 1.74 - 1.85 (m, 0.4 H), 2.40 - 2.60 (m, 1.4 H), 2.65 - 2.75 (m, 1 H), 2.85 - 3.00 (m, 1 H), 3.09 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H), 3.15 - 3.30 (m, 1 H), 3.42 (dd,  $J = 6.6, 18.6$  Hz, 0.6 H), 3.58 - 3.69 (m, 0.6 H), 3.72 (s, 3 H), 4.23 - 4.32 (m, 0.4 H), 4.60 - 4.71 (m, 0.4 H), 5.34 (d,  $J = 10.0$  Hz, 0.6 H), 5.57 (s, 0.4 H), 5.64 (s, 0.6 H), 6.57 - 6.70 (m, 2 H), 6.98 - 7.08 (m, 1 H), 7.10 - 7.20 (m, 1 H), 7.21 - 7.60 (m, 7 H), 8.47 (s, 0.6 H), 8.57 (s, 0.4 H), 1プロトン (OH) 観察されず。

MS (ESI):  $m/z$  501  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

【0253】

(合成例 36)

(6, 7 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジヒドロキシインドロ [2', 3': 6, 7] モルヒナン - 17 - イル) (フェニル) メタノン (化合物 58) の合成  
【化 78】



【0254】

合成例 2 に記載の化合物 6 の合成法と同様の方法にて、化合物 57 から、白色アモルファスとして表題化合物 58 (62%) を得た。

【0255】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1.50 - 1.60 (m, 0.5 H), 1.70 - 1.80 (m, 0.5 H), 2.40 - 2.73 (m, 2.5 H), 2.85 - 3.16 (m, 2.5 H), 3.21 (dd,  $J = 6.5, 18.3$  Hz, 0.5 H), 3.43 (dd,  $J = 6.8, 18.6$  Hz, 0.5 H), 3.53 (dd,  $J = 4.6, 13.9$  Hz, 0.5 H), 4.18 (d,  $J = 6.6$  Hz, 0.5 H), 4.58 (dd,  $J = 5.0, 13.7$  Hz, 0.5 H), 5.23 (d,  $J = 6.6$  Hz, 0.5 H), 5.63 (s, 1 H), 6.50 - 6.62 (m, 2 H), 6.83 - 7.00 (m, 1 H), 7.02 - 7.10 (m, 1 H), 7.22 - 7.36 (m, 2 H), 7.38 - 7.60 (m, 5 H), 3プロトン (OH X 2, NH) 観察されず。

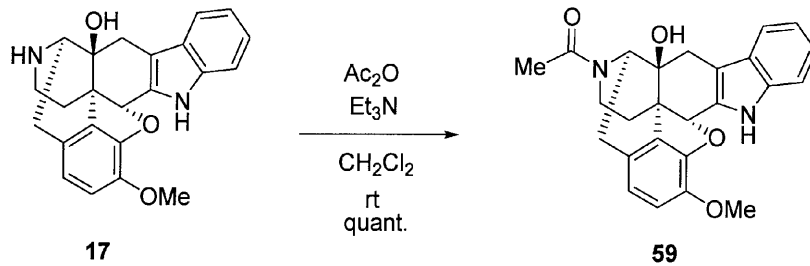
MS (ESI):  $m/z$  487  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

【0256】

(合成例 37)

(6, 7 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 14 - ヒドロキシ - 3 - メトキシインドロ [2', 3': 6, 7] モルヒナン - 17 - イル) エタン - 1 - オン (化合物 59) の合成

## 【化 7 9】



## 【 0 2 5 7 】

10

化合物 17 (103 mg, 0.28 mmol) をジクロロメタン (6 mL) に溶解し、氷冷下にてトリエチルアミン (0.11 mL, 0.83 mmol)、無水酢酸 (80  $\mu$ L, 0.83 mmol) を加え、室温で 1 時間半攪拌した。反応液に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、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、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 (40 - 100  $\mu$ m, クロロホルム : アンモニア飽和メタノール = 50 : 1) により精製し、表題化合物 59 (114 mg, 定量的) を得た。

## 【 0 2 5 8 】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.71 - 1.81 (m, 1H), 2.13 (s, 1.8H), 2.24 (s, 1.2H), 2.34 (dt,  $J = 5.3$ , 12.9 Hz, 0.4H), 2.54 (dt,  $J = 5.2$ , 12.7 Hz, 0.6H), 2.62 - 2.75 (m, 2H), 2.82 - 2.98 (m, 2H), 3.04 (d,  $J = 18.4$  Hz, 0.4H), 3.23 (dt,  $J = 3.6$ , 13.4 Hz, 0.6H), 3.32 (dd,  $J = 6.8$ , 18.7 Hz, 0.6H), 3.40 (dd,  $J = 6.9$ , 18.4 Hz, 0.4H), 3.67 (dd,  $J = 4.7$ , 13.9 Hz, 0.6H), 3.75 (s, 3H), 4.26 (d,  $J = 6.6$  Hz, 0.4H), 4.60 (dd,  $J = 4.9$ , 10.4 Hz, 0.4H), 5.26 (d,  $J = 6.6$  Hz, 0.6H), 5.60 (s, 0.4H), 5.66 (s, 0.6H), 6.62 (d,  $J = 8.3$  Hz, 0.6H), 6.63 (d,  $J = 8.2$  Hz, 0.4H), 6.66 (d,  $J = 8.3$  Hz, 0.6H), 6.67 (d,  $J = 8.3$  Hz, 0.4H), 7.03 - 7.09 (m, 1H), 7.14 - 7.21 (m, 1H), 7.31 (d,  $J = 8.0$  Hz, 0.6H), 7.33 (d,  $J = 8.0$  Hz, 0.4H), 7.41 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.43 (brs, 0.6H), 8.52 (brs, 0.4H).  
 $\text{MS (ESI)}$  :  $m/z$  439 [M + Na] $^+$ .

20

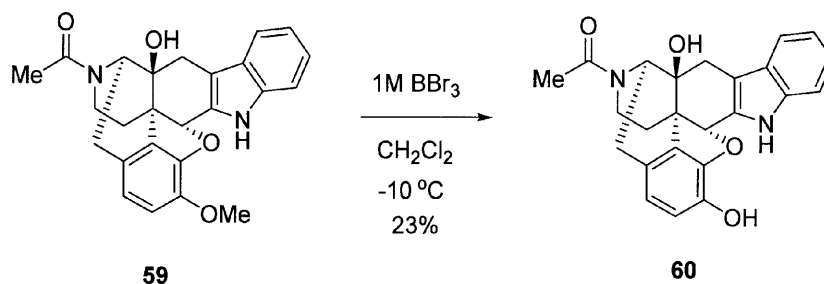
30

## 【 0 2 5 9 】

(合成例 38)

(6, 7 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジヒドロキシインドロ [2', 3'] モルヒナン - 17 - イル) エタン - 1 - オン (化合物 60) の合成

## 【化 8 0】



40

## 【 0 2 6 0 】

合成例 2 に記載の化合物 6 の合成法と同様の方法にて、化合物 59 から表題化合物 60

50

(23%)を得た。

【0261】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 1.57 - 1.67 (m, 1H), 2.09 (s, 1.5H), 2.22 (s, 1.5H), 2.38 (dt, J = 5.2, 12.8 Hz, 0.5H), 2.45 (dt, J = 5.3, 12.8 Hz, 0.5H), 2.47 - 2.73 (m, 1.5H), 2.80 (d, J = 18.5 Hz, 0.5H), 2.83 - 2.92 (m, 1H), 2.94 (d, J = 18.5 Hz, 0.5H), 3.09 (dt, J = 3.8, 13.4 Hz, 0.5H), 3.24 - 3.33 (m, 0.5H), 3.39 (dd, J = 6.7, 18.5 Hz, 0.5H), 3.66 (dd, J = 4.9, 13.9 Hz, 0.5H), 4.30 (d, J = 6.5 Hz, 0.5H), 4.48 (dd, J = 4.9, 13.7 Hz, 0.5H), 5.09 (d, J = 6.5 Hz, 0.5H), 5.60 (s, 1H), 6.55 (d, J = 8.1 Hz, 0.5H), 6.56 (d, J = 8.1 Hz, 0.5H), 6.60 (d, J = 8.1 Hz, 0.5H), 6.61 (d, J = 8.1 Hz, 0.5H), 6.94 (t, J = 7.1 Hz, 0.5H), 6.95 (t, J = 7.1 Hz, 0.5H), 7.07 (t, J = 7.1 Hz, 0.5H), 7.08 (t, J = 7.2 Hz, 0.5H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 0.5H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 0.5H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 0.5H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 0.5H), 3プロトン (OH X 2, NH) 観察されず。

10

MS (ESI) : m/z 425 [M + Na]<sup>+</sup> .

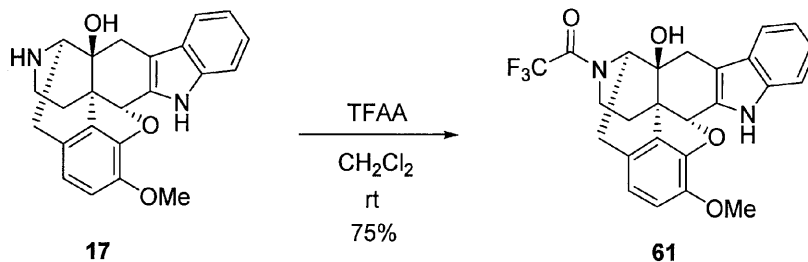
20

【0262】

(合成例39)

(6,7-ジデヒドロ-4,5-エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシインドロ[2',3':6,7]モルヒナン-17-イル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オン(化合物61)の合成

【化81】



30

【0263】

合成例1、ステップ1に記載の化合物2の合成法と同様の方法にて、化合物17から表題化合物61(75%)を得た。

【0264】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.77 (dd, J = 2.1, 12.7 Hz, 0.7H), 1.83 (dd, J = 3.0, 12.9 Hz, 0.3H), 2.19 (s, 0.3H), 2.20 (s, 0.7H), 2.49 (dt, J = 5.4, 13.0 Hz, 0.3H), 2.59 (dt, J = 5.0, 12.8 Hz, 0.7H), 2.71 (d, J = 16.1 Hz, 0.7H), 2.73 (d, J = 15.8 Hz, 0.3H), 2.85 (d, J = 16.1 Hz, 0.7H), 2.87 - 2.97 (m, 0.3H), 2.88 (d, J = 15.8 Hz, 0.3H), 3.02 (d, J = 18.9 Hz, 0.7H), 3.11 (d, J = 18.7 Hz, 0.3H), 3.28 - 3.36 (m, 0.7H), 3.41 (dd, J = 7.0, 18.9 Hz, 0.7H), 3.45 (dd, J = 6.5, 18.7 Hz, 0.3H), 3.75 (s, 3H), 3.89 (br d, J = 11.7 Hz, 0.7H), 4.38 (d, J = 6.5 Hz, 0.3H), 4.89

40

50

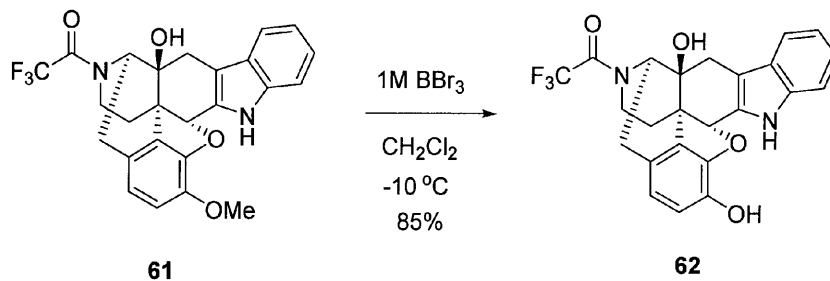
( dd , J = 5 . 3 , 13 . 9 Hz , 0 . 3 H ) , 5 . 15 ( d , J = 7 . 0 Hz , 0 . 7 H ) , 5 . 61 ( s , 0 . 3 H ) , 5 . 64 ( s , 0 . 7 H ) , 6 . 64 - 6 . 52 ( m , 2 H ) , 7 . 04 - 7 . 11 ( m , 1 H ) , 7 . 17 - 7 . 23 ( m , 1 H ) , 7 . 19 - 7 . 35 ( m , 1 H ) , 7 . 37 - 7 . 42 ( m , 1 H ) , 8 . 39 ( s , 0 . 7 H ) , 8 . 44 ( s , 0 . 3 H ) .

【 0 2 6 5 】

( 合成例 4 0 )

( 6 , 7 - ジデヒドロ - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシインドロ [ 2 ' , 3 ' : 6 , 7 ] モルヒナン - 17 - イル ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタン - 1 - オン ( 化合物 6 2 ) の合成

【 化 8 2 】



10

20

【 0 2 6 6 】

合成例 2 に記載の化合物 6 の合成法と同様の方法にて、化合物 6 1 から表題化合物 6 2 ( 85% ) を得た。

【 0 2 6 7 】

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CD<sub>3</sub>OD ) : 1 . 72 - 1 . 82 ( m , 1 H ) , 2 . 42 - 2 . 70 ( m , 2 H ) , 2 . 88 - 3 . 12 ( m , 2 . 34 H ) , 3 . 26 - 3 . 38 ( m , 0 . 66 H ) , 3 . 40 - 3 . 52 ( m , 1 H ) , 3 . 89 ( br d , J = 13 . 8 Hz , 0 . 66 H ) , 4 . 35 ( d , J = 6 . 5 Hz , 0 . 34 H ) , 4 . 38 - 4 . 46 ( m , 0 . 34 H ) , 5 . 06 ( d , J = 6 . 7 Hz , 0 . 66 H ) , 5 . 62 ( s , 0 . 34 H ) , 5 . 64 ( s , 0 . 66 H ) , 6 . 56 - 6 . 64 ( m , 2 H ) , 6 . 95 ( t , J = 7 . 5 Hz , 1 H ) , 7 . 08 ( t , J = 7 . 6 Hz , 1 H ) , 7 . 31 ( d , J = 8 . 2 Hz , 1 H ) , 7 . 38 ( d , J = 7 . 9 Hz , 1 H ) , 3 プロトン ( OH X 2 , NH ) 観察されず .

30

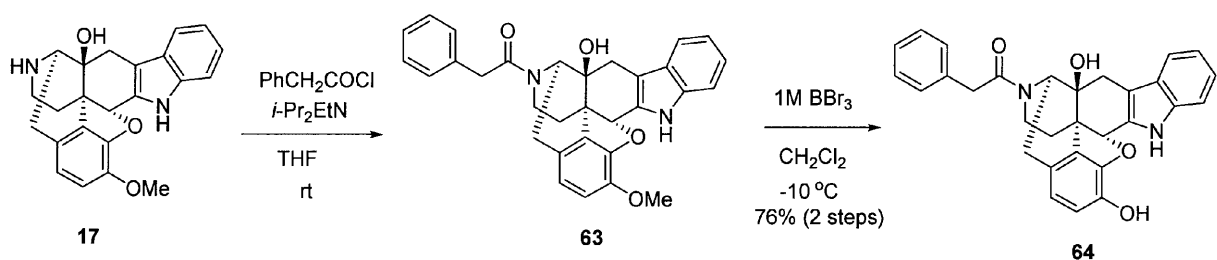
MS ( ESI ) : m / z 457 [ M + H ]<sup>+</sup> .

【 0 2 6 8 】

( 合成例 4 1 )

( 6 , 7 - ジデヒドロ - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシインドロ [ 2 ' , 3 ' : 6 , 7 ] モルヒナン - 17 - イル ) - 2 - フェニルエタン - 1 - オン ( 化合物 6 4 ) の合成

【 化 8 3 】



40

【 0 2 6 9 】

50

化合物 17 (100 mg, 0.27 mmol) を THF (5 mL) に溶解し、氷冷下にてジイソプロピルエチルアミン (93  $\mu$ L, 0.54 mmol)、塩化フェニルアセチル (72  $\mu$ L, 0.54 mmol) を加え、室温で 3 時間半攪拌した。反応液にクエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで 3 回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。得られた化合物 63 の粗生成物は精製すること無く、次の反応に用いた。合成例 2 に記載の化合物 6 の合成法と同様の方法にて、化合物 63 の粗生成物から表題化合物 64 (98 mg, 2 段階収率 76%) を得た。

## 【0270】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1.51 - 1.59 (m, 0.55 H), 1.26 - 1.69 (m, 0.45 H), 2.27 - 2.47 (m, 1 H), 2.50 - 2.75 (m, 1.9 H), 2.81 (dd,  $J = 5.4, 18.6$  Hz, 0.55 H), 2.89 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1 H), 2.98 - 3.11 (m, 1 H), 3.29 - 3.38 (m, 0.55 H), 3.53 - 3.88 (m, 2.1 H), 4.09 (dd,  $J = 1.7, 15.2$  Hz, 0.45 H), 4.42 (d,  $J = 6.4$  Hz, 0.45 H), 4.48 - 4.57 (m, 0.45 H), 5.17 (brd,  $J = 4.5$  Hz, 0.55 H), 5.56 (s, 0.55 H), 5.60 (s, 0.45 H), 6.43 (d,  $J = 8.1$  Hz, 0.45 H), 6.50 - 6.60 (m, 1.55 H), 6.91 - 6.98 (m, 1 H), 7.04 - 7.12 (m, 1 H), 7.17 - 7.41 (m, 7 H), 3 プロトン (OH X 2, NH) 観察されず。

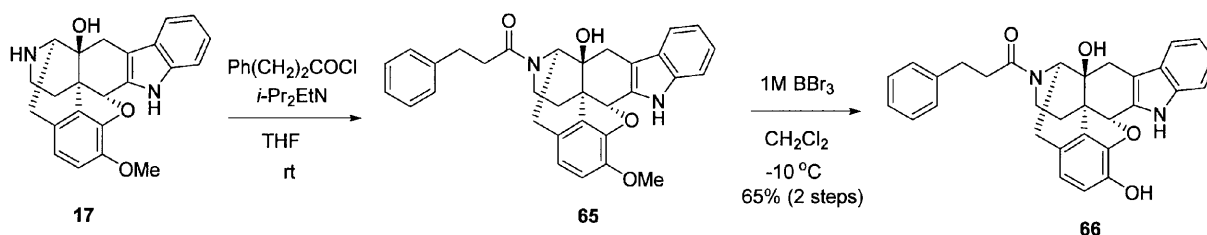
MS (ESI):  $m/z$  501 [M + Na] $^+$ .

## 【0271】

(合成例 42)

(6, 7 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジヒドロキシインドロ[2', 3': 6, 7]モルヒナン - 17 - イル) - 3 - フェニルプロパン - 1 - オン (化合物 66) の合成

## 【化 84】



## 【0272】

合成例 41 に記載の化合物 64 の合成法と同様の方法にて、化合物 17 から表題化合物 66 (2 段階収率 65%) を得た。

## 【0273】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1.60 - 1.70 (m, 1 H), 2.35 - 2.49 (m, 1 H), 2.57 - 2.82 (m, 3.55 H), 2.82 - 3.07 (m, 4.45 H), 3.26 - 3.37 (m, 1 H), 3.72 - 3.83 (m, 0.55 H), 4.36 (d,  $J = 6.2$  Hz, 0.45 H), 4.53 (dd,  $J = 4.6, 13.7$  Hz, 0.45 H), 5.13 (d,  $J = 6.5$  Hz, 0.55 H), 5.59 (s, 1 H), 6.49 - 6.55 (m, 1 H), 6.58 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 6.94 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 7.05 - 7.11 (m, 1 H), 7.12 - 7.33 (m, 6 H), 7.35 - 7.40 (m, 1 H), 3 プロトン (OH X 2, NH) 観察されず。

MS (ESI):  $m/z$  493 [M + H] $^+$ .

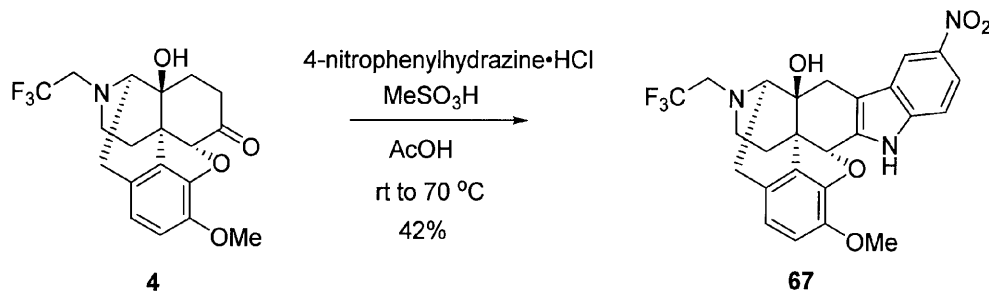
## 【0274】

(合成例 43)



4,5 - エポキシ - 17 - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 3 - メトキシ - 5' - ニトロインドロ[2',3':6,7]モルヒナン - 14 - オール (化合物 67) の合成

【化 8 5】



10

【0275】

化合物 4 (1.14 g, 2.97 mmol) を酢酸 (20 mL) に溶解し、4 - ニトロフェニルヒドラジン塩酸塩 (846 mg, 4.46 mmol)、メタンスルホン酸 (0.58 mL, 8.92 mmol) を加えて室温で 2 時間攪拌した後、70 度で 2 時間攪拌した。放冷後、濃縮し、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、有機層を合わせ飽和食塩水で 1 回洗浄し、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 (40 - 100 μm, クロロホルム) で精製し、更にクロロホルム/エーテルにより再結晶し、褐色アモルファスとして表題化合物 67 (629 mg, 42%) を得た。

20

【0276】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.80 - 1.90 (m, 1H), 2.48 (dt,  $J = 5.4, 12.5$  Hz, 1H), 2.62 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 2.70 (dt,  $J = 3.4, 11.9$  Hz, 1H), 2.82 (dd,  $J = 4.8, 11.5$  Hz, 1H), 2.96 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 3.00 - 3.21 (m, 4H), 3.27 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.46 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 6.68 - 6.75 (m, 2H), 7.20 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.88 - 8.01 (m, 1H), 8.28 - 8.38 (m, 1H), 8.74 (s, 1H).

30

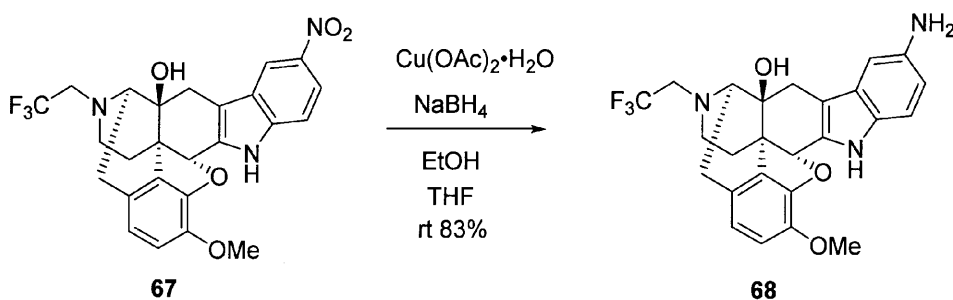
MS (ESI):  $m/z$  502  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

【0277】

(合成例 44)

5' - アミノ - 4,5 - エポキシ - 17 - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 3 - メトキシインドロ[2',3':6,7]モルヒナン - 14 - オール (化合物 68) の合成

【化 8 6】



40

【0278】

酢酸銅・一水和物 (159.6 mg, 0.88 mmol) をエタノール (6 mL) に溶解し、氷冷下にて、水素化ホウ素ナトリウム (474.8 mg, 12.6 mmol) を

50

加えて5分間攪拌した。そこに化合物67(629mg, 1.25mmol)のTHF(5mL)溶液を加え、室温で2時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ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(40-100 $\mu$ m, クロコホルム:アンモニア飽和メタノール=100:2)で精製し、褐色アモルファスとして表題化合物68(494mg, 83%)を得た。

## 【0279】

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.74-1.83(m, 1H), 2.42(dt,  $J=5.4, 12.6\text{ Hz}$ , 1H), 2.53(d,  $J=15.4\text{ Hz}$ , 1H), 2.64(dt,  $J=3.5, 12.8\text{ Hz}$ , 1H), 2.75(dd,  $J=4.9, 11.5\text{ Hz}$ , 1H), 2.80(d,  $J=15.6\text{ Hz}$ , 1H), 2.95-3.18(m, 4H), 3.20(d,  $J=5.4\text{ Hz}$ , 1H), 3.75(s, 3H), 4.20-4.35(brs, 1H), 5.62(s, 1H), 6.50-6.70(m, 4H), 7.04(d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 1H), 8.14(s, 1H), 2プロトン( $\text{NH}_2$ )観察されず。

10

$\text{MS (ESI)}$ :  $m/z$  472 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ 。

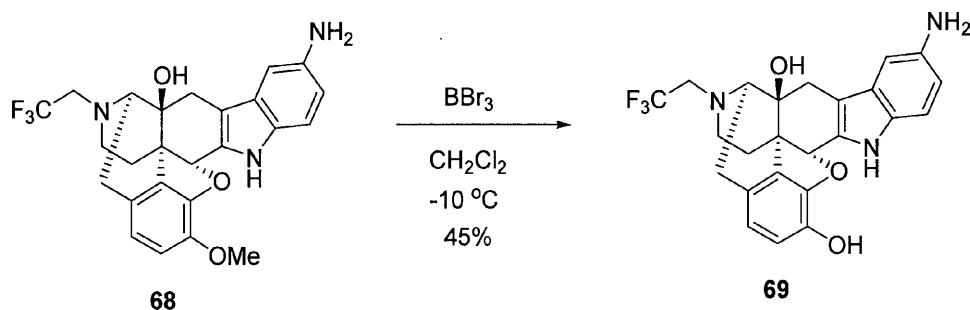
## 【0280】

(合成例45)

5'-アミノ-4,5-エポキシ-17-(2,2,2-トリフルオロエチル)インドロ[2',3':6,7]モルヒナン-3,14-ジオール(化合物69)の合成

20

## 【化87】



30

## 【0281】

合成例2に記載の化合物6の合成法と同様の方法にて、化合物68からは白色アモルファスとして表題化合物69(45%)を得た。

## 【0282】

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1.65-1.75(m, 1H), 2.40(dt,  $J=5.7, 15.6\text{ Hz}$ , 1H), 2.47-2.55(m, 1H), 2.63-2.78(m, 3H), 3.01(dd,  $J=6.2, 18.6\text{ Hz}$ , 1H), 3.10-3.2(m, 2H), 3.14(d,  $J=18.6\text{ Hz}$ , 1H), 3.25-3.40(m, 1H), 5.55(s, 1H), 6.54(d,  $J=8.2\text{ Hz}$ , 1H), 6.57(d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 1H), 6.67(dd,  $J=2.2, 8.6\text{ Hz}$ , 1H), 6.78(d,  $J=1.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.11(d,  $J=7.9\text{ Hz}$ , 1H), 5プロトン( $\text{OH} \times 2, \text{NH}, \text{NH}_2$ )観察されず。

40

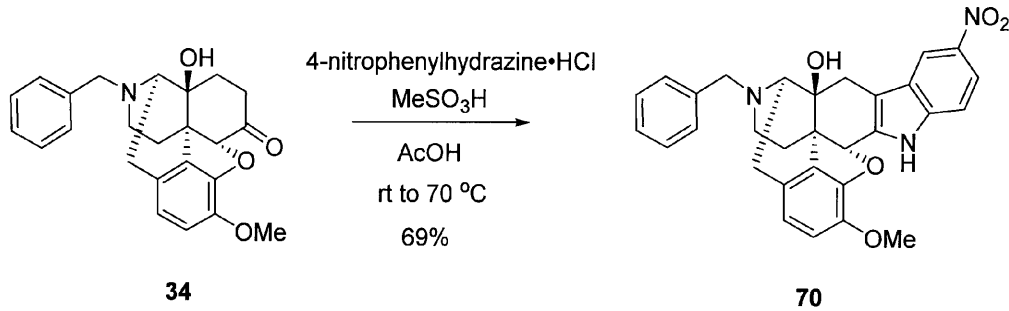
$\text{MS (ESI)}$ :  $m/z$  458 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ 。

## 【0283】

(合成例46)

17-ベンジル-4,5-エポキシ-3-メトキシ-5'-ニトロインドロ[2',3':6,7]モルヒナン-14-オール(化合物70)の合成

## 【化 8 8】



10

## 【0284】

合成例 43 に記載の化合物 67 の合成法と同様の方法にて、化合物 34 から表題化合物 70 (69%) を得た。

## 【0285】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.75 - 1.88 (m, 1H), 2.30 - 2.45 (m, 2H), 2.55 - 2.70 (m, 2H), 2.87 (d,  $J = 18.9$  Hz, 1H), 2.89 (dd,  $J = 6.7, 12.2$  Hz, 1H), 3.20 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.36 (d,  $J = 18.7$  Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 5.64 (s, 1H), 6.70 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.73 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.28 - 7.42 (m, 5H), 7.94 (dd,  $J = 2, 2, 9.0$  Hz, 1H), 8.25 (d,  $J = 2, 2$  Hz, 1H), 8.82 (s, 1), 1 プロトン (OH) 観察されず。

20

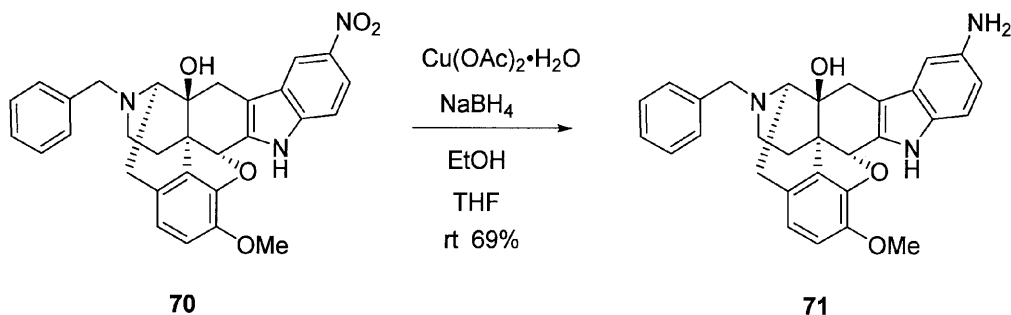
MS (ESI):  $m/z$  510 [M + H]<sup>+</sup>.

## 【0286】

(合成例 47)

5'-アミノ-17-ベンジル-4,5-エポキシ-3-メトキシインドロ[2',3':6,7]モルヒナン-14-オール (化合物 71) の合成

## 【化 8 9】



30

## 【0287】

合成例 44 に記載の化合物 68 の合成法と同様の方法にて、化合物 70 から表題化合物 71 (69%) を得た。

40

## 【0288】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.70 - 1.82 (m, 1H), 2.35 - 2.42 (m, 2H), 2.49 - 2.64 (m, 2H), 2.73 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 2.84 (dd,  $J = 6.5, 18.5$  Hz, 1H), 3.14 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.32 (d,  $J = 18.5$  Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.60 - 5.00 (brs, 1H), 5.62 (s, 1H), 6.56 - 6.68 (m, 4H), 7.07 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.27 - 7.40 (m, 5H), 7.99 (s, 1H), 2 プロトン ( $\text{NH}_2$ ) 観

50

察されず。

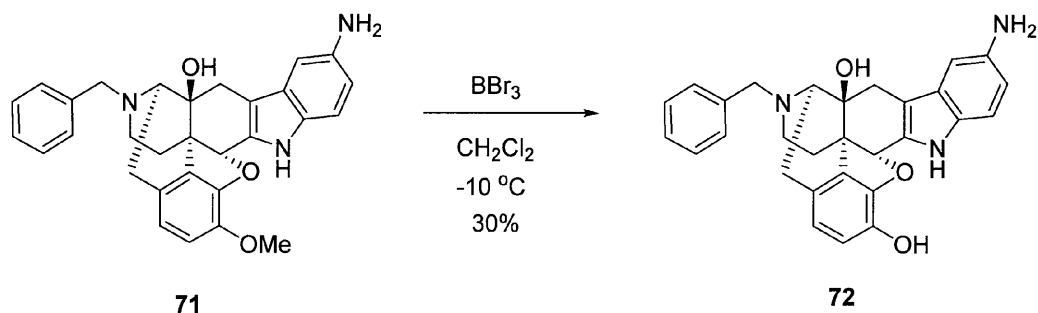
MS (ESI) :  $m/z$  480 [M + H]<sup>+</sup>.

【0289】

(合成例48)

5'-アミノ-17-ベンジル-4,5-エポキシインドロ[2',3':6,7]モルヒナン-3,14-ジオール(化合物72)の合成

【化90】



10

【0290】

合成例2に記載の化合物6の合成法と同様の方法にて、化合物71からは白色アモルファスとして表題化合物72(30%)を得た。

20

【0291】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 1.63 - 1.78 (m, 1H), 2.27 - 2.44 (m, 2H), 2.49 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.60 - 2.62 (m, 1H), 2.61 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.71 - 2.85 (m, 1H), 3.07 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.27 - 3.39 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 5.54 (s, 1H), 6.51 - 6.60 (m, 2H), 6.61 - 6.68 (m, 1H), 6.70 - 6.79 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20 - 7.41 (m, 5H), 5プロトン(OH X 2, NH, NH<sub>2</sub>) 観察されず。

30

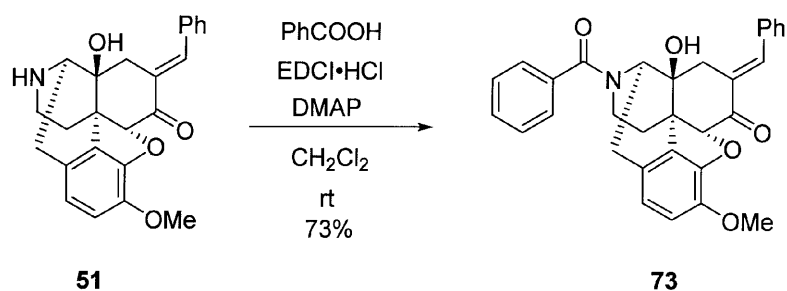
MS (ESI) :  $m/z$  466 [M + H]<sup>+</sup>.

【0292】

(合成例49)

((E)-7-ベンジリデン-4,5-エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシ-6-オキソモルヒナン-17-イル)(フェニル)メタン(化合物73)

【化91】



40

【0293】

合成例3、ステップ1に記載の化合物7の合成法と同様の方法にて、化合物51からは白色アモルファスとして表題化合物73(73%)を得た。

【0294】

50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.40 - 1.50 (m, 0.8 H), 1.50 - 1.63 (m, 0.2 H), 2.20 - 2.60 (m, 2 H), 3.00 - 3.40 (m, 4.2 H), 3.51 - 3.70 (m, 0.8 H), 3.88 (s, 3 H), 4.40 - 4.58 (m, 0.2 H), 4.68 (s, 1 H), 5.17 (d,  $J = 5.7$  Hz, 0.8 H), 6.60 - 6.82 (m, 2 H), 7.18 - 7.50 (m, 9 H), 7.61 - 7.78 (m, 1 H), 7.85 - 7.97 (m, 1 H), 1プロトン(OH)観察されず.

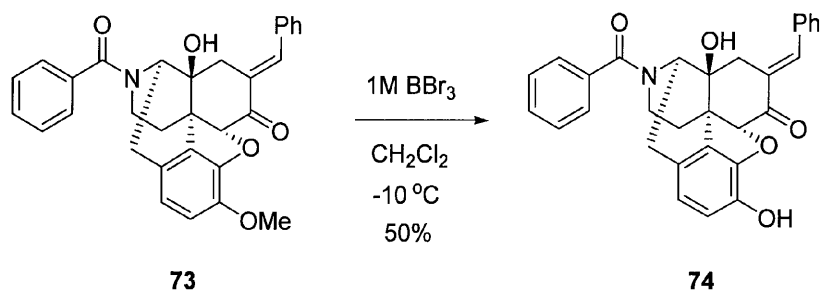
MS (ESI):  $m/z$  516 [M + Na] $^+$ .

【0295】

(合成例50)

((E)-7-ベンジリデン-4,5-エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-6-オキソモルヒナン-17-イル)(フェニル)メタノン(化合物74)

【化92】



73

74

10

20

【0296】

合成例2に記載の化合物6の合成法と同様の方法にて、化合物73からは白色アモルファスとして表題化合物74(50%)を得た。

【0297】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1.35 - 1.47 (m, 0.6 H), 1.55 - 1.70 (m, 0.4 H), 2.35 - 2.60 (m, 2 H), 2.76 (d,  $J = 16.2$  Hz, 0.6 H), 2.93 (dt,  $J = 3.8, 13.5$  Hz, 0.4 H), 3.02 - 3.25 (m, 2.6 H), 3.38 (dd,  $J = 6.7, 18.8$  Hz, 0.4 H), 3.54 (dd,  $J = 4.9, 14.1$  Hz, 0.6 H), 4.06 (d,  $J = 4.6$  Hz, 0.4 H), 4.55 (dd,  $J = 5.9, 13.8$  Hz, 0.4 H), 4.61 - 4.65 (m, 1 H), 5.11 (d,  $J = 6.5$  Hz, 0.6 H), 6.62 - 6.78 (m, 2 H), 7.20 - 7.55 (m, 10 H), 7.58 - 7.70 (m, 1 H), 2プロトン(OH X 2)観察されず.

30

MS (ESI):  $m/z$  502 [M + Na] $^+$ .

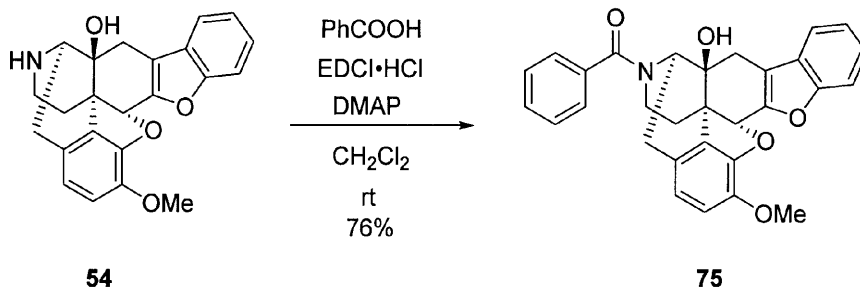
【0298】

(合成例51)

(6,7-ジデヒドロ-4,5-エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾフロ[2',3':6,7]モルヒナン-17-イル)(フェニル)メタノン(化合物75)の合成

40

## 【化 9 3】



10

## 【 0 2 9 9】

合成例 3、ステップ 1 に記載の化合物 7 の合成法と同様の方法にて、化合物 5 4 からは白色アモルファスとして表題化合物 7 5 ( 7 6 % ) を得た。

## 【 0 3 0 0】

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 1 . 5 5 - 1 . 9 0 ( m , 1 H ) , 3 . 2 5 - 3 . 9 5 ( m , 3 H ) , 3 . 0 0 - 3 . 3 0 ( m , 3 H ) , 3 . 4 1 ( d d , J = 7 . 3 , 1 9 . 7 H z , 0 . 7 H ) , 3 . 5 8 - 3 . 7 0 ( m , 0 . 7 H ) , 3 . 7 8 - 3 . 9 0 ( m , 0 . 3 H ) , 3 . 7 9 ( s , 3 H ) , 4 . 2 5 - 4 . 3 8 ( m , 0 . 3 H ) , 4 . 5 5 - 4 . 6 2 ( m , 0 . 3 H ) , 5 . 3 2 ( d , J = 6 . 5 H z , 0 . 7 H ) , 5 . 5 1 ( s , 0 . 3 H ) , 5 . 6 0 ( s , 0 . 7 H ) , 6 . 5 9 - 6 . 7 0 ( m , 2 H ) , 7 . 1 0 - 7 . 7 0 ( m , 9 H ) .

20

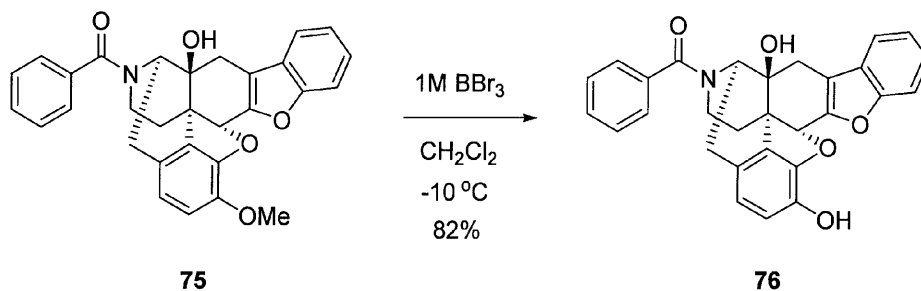
$\text{MS}$  ( E S I ) : m / z 4 8 0 [ M + H ] <sup>+</sup> .

## 【 0 3 0 1】

( 合 成 例 5 2 )

( 6 , 7 - ジデヒドロ - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 1 4 - ジヒドロキシベンゾフロ [ 2 ' , 3 ' : 6 , 7 ] モルヒナン - 1 7 - イル ) ( フェニル ) メタノン ( 化 合 物 7 6 ) の 合 成

## 【化 9 4】



30

## 【 0 3 0 2】

合成例 2 に記載の化合物 6 の合成法と同様の方法にて、化合物 7 5 からは白色アモルファスとして表題化合物 7 6 ( 8 2 % ) を得た。

40

## 【 0 3 0 3】

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 1 . 5 4 ( d , J = 1 1 . 8 H z , 0 . 7 H ) , 1 . 6 0 - 1 . 7 5 ( m , 0 . 3 H ) , 2 . 0 5 - 2 . 7 0 ( m , 2 H ) , 2 . 7 2 - 2 . 9 0 ( m , 1 H ) , 3 . 0 4 ( d , J = 1 8 . 5 H z , 1 H ) , 3 . 0 9 - 3 . 2 3 ( m , 1 H ) , 3 . 5 2 ( d d , J = 6 . 5 , 1 8 . 6 H z , 0 . 7 H ) , 3 . 4 4 ( s , 1 H ) , 3 . 5 0 - 3 . 6 4 ( m , 0 . 7 H ) , 3 . 6 5 - 3 . 7 5 ( m , 0 . 3 H ) , 4 . 2 0 - 4 . 3 2 ( m , 0 . 3 H ) , 4 . 4 5 - 4 . 6 0 ( m , 0 . 3 H ) , 5 . 2 7 ( d , J = 6 . 3 H z , 0 . 7 H ) , 5 . 4 4 ( s , 0 . 3 H ) , 5 . 5 5 ( s , 0 . 7 H ) , 5 . 7 2 - 5 . 9 8 ( b r s , 1 H ) , 6 . 4 5 - 6 . 6 0 ( m ,

50

1 H), 6.61 - 6.70 (m, 1 H), 7.00 - 7.63 (m, 9 H).

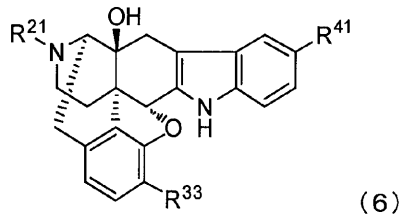
MS (ESI): m/z 466 [M + H]<sup>+</sup>.

【0304】

合成例 1 ~ 18、25 ~ 30、35 ~ 48 の化合物の構造を表 1 にまとめた。合成例 1 ~ 18、25 ~ 30 の化合物は、下記式 (6) で表される化合物において、R<sup>21</sup> 及び R<sup>33</sup> が下記表 1 に示す基である化合物であった。表 1 中、「cPr」はシクロプロピル基を表し、「Py」はピリジル基を表し、「Ph」はフェニル基を表す。

【0305】

【化 95】



(6)

【0306】

【表 1】

	R <sup>21</sup>	R <sup>33</sup>	R <sup>41</sup>
合成例 1	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	メキシ基	H
合成例 2	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	OH	H
合成例 3	CF <sub>2</sub> HCH <sub>2</sub> -	メキシ基	H
合成例 4	CF <sub>2</sub> HCH <sub>2</sub> -	OH	H
合成例 5	CFH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	メキシ基	H
合成例 6	CFH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	OH	H
合成例 7	ベンジル基	メキシ基	H
合成例 8	ベンジル基	OH	H
合成例 9	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (C=O)-	メキシ基	H
合成例 10	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	メキシ基	H
合成例 11	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	OH	H
合成例 12	CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub> (C=O)-	メキシ基	H
合成例 13	CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	OH	H
合成例 14	CCl <sub>3</sub> (C=O)-	メキシ基	H
合成例 15	CCl <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	メキシ基	H
合成例 16	CCl <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	OH	H
合成例 17	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	メキシ基	H
合成例 18	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	OH	H
合成例 25	cPr(C=O)-	メキシ基	H
合成例 26	cPr(C=O)-	OH	H
合成例 27	Py(C=O)-	メキシ基	H
合成例 28	Py(C=O)-	OH	H
合成例 29	cPr(F)CH <sub>2</sub> -	OH	H
合成例 30	cPr(CF <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -	OH	H
合成例 35	Ph(C=O)-	メキシ基	H
合成例 36	Ph(C=O)-	OH	H
合成例 37	CH <sub>3</sub> (C=O)-	メキシ基	H
合成例 38	CH <sub>3</sub> (C=O)-	OH	H
合成例 39	CF <sub>3</sub> (C=O)-	メキシ基	H
合成例 40	CF <sub>3</sub> (C=O)-	OH	H
合成例 41	PhCH <sub>2</sub> (C=O)-	OH	H
合成例 42	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (C=O)-	OH	H
合成例 43	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	メキシ基	NO <sub>2</sub> -
合成例 44	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	メキシ基	NH <sub>2</sub> -
合成例 45	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	OH	NH <sub>2</sub> -
合成例 46	ベンジル基	メキシ基	NO <sub>2</sub> -
合成例 47	ベンジル基	メキシ基	NH <sub>2</sub> -
合成例 48	ベンジル基	OH	NH <sub>2</sub> -

10

20

30

40

## 【0307】

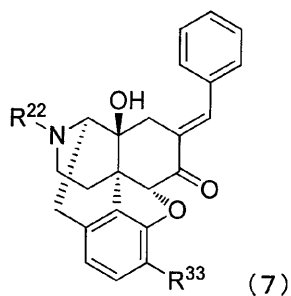
合成例 19 ~ 21、31、32、49、50 の化合物の構造を表 2 にまとめた。合成例 19 ~ 21、31、32 の化合物は、下記式 (7) で表される化合物において、R<sup>22</sup> 及び R<sup>33</sup> が下記表 2 に示す基である化合物であった。表 2 中、「cPr」はシクロプロピル基を表し、「Ph」はフェニル基を表す。

## 【0308】

50



【化 9 6】



10

【 0 3 0 9】

【表 2】

	R <sup>22</sup>	R <sup>33</sup>
合成例 19	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	OH
合成例 20	ベンジル基	メトキシ基
合成例 21	ベンジル基	OH
合成例 31	cPr(C=O)-	メトキシ基
合成例 32	cPr(C=O)-	OH
合成例 49	Ph(C=O)-	メトキシ基
合成例 50	Ph(C=O)-	OH

20

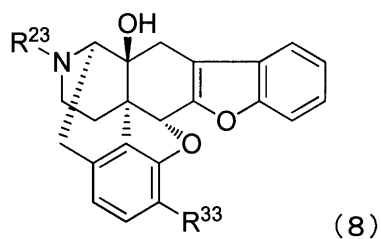
【 0 3 1 0】

合成例 22 ~ 24、33、34、51、52 の化合物の構造を表 3 にまとめた。合成例 22 ~ 24、33、34 の化合物は、下記式 (8) で表される化合物において、R<sup>23</sup> 及び R<sup>33</sup> が下記表 3 に示す基である化合物であった。表 2 中、「cPr」はシクロプロピル基を表し、「Ph」はフェニル基を表す。

【 0 3 1 1】

30

【化 9 7】



【 0 3 1 2】

40

【表 3】

	R <sup>23</sup>	R <sup>33</sup>
合成例 22	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	OH
合成例 23	ベンジル基	メキシ基
合成例 24	ベンジル基	OH
合成例 33	cPr(C=O)-	メキシ基
合成例 34	cPr(C=O)-	OH
合成例 51	Ph(C=O)-	メキシ基
合成例 52	Ph(C=O)-	OH

10

## 【0313】

&lt; 実験例 2 &gt;

[[<sup>35</sup>S]GTP S 結合アッセイ]

ヒト オピオイド受容体を発現した CHO 細胞を用いた [<sup>35</sup>S]GTP S 結合アッセイにより、合成例 2、4、6、8、19、21、22、24、26、28、32、34、36、50、52 の化合物のインバースアゴニスト活性を検討した。対照として、オピオイド受容体のインバースアゴニストであることが知られている ICI-174864 (トクリス社) を使用した。

## 【0314】

合成例 2、4、6、8 の化合物の結果を表 4 及び図 1 A に示す。図において、グラフの縦軸の値が低くなるほど、また表 4 に示す E<sub>max</sub> の値が小さくなるほど、インバースアゴニスト活性が高いことを示す。表 4 において、EC<sub>50</sub> は 50% 効果濃度を意味し、E<sub>max</sub> は効果の最大値を意味し、以下同様である。

20

## 【0315】

【表 4】

	EC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub>
合成例 2	45.5 nM	-44.8%
合成例 4	17.2 nM	-48.6%
合成例 6	220 nM	-38.1%
合成例 8	16.9 nM	-56.5%

30

## 【0316】

合成例 19 及び 21 の化合物の結果を表 5 及び図 1 B に示す。

## 【0317】

【表 5】

	EC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub>
合成例 19	94.7 nM	-48.5%
合成例 21	225 nM	-103%

40

## 【0318】

合成例 22 及び 24 の化合物の結果を表 6 及び図 1 C に示す。

## 【0319】

【表 6】

	EC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub>
合成例 22	37.3 nM	-59.7%
合成例 24	10.6 nM	-99.0%

## 【0320】

合成例 26、28、32 及び 34 の化合物の結果を表 7 及び図 1 D に示す。

## 【0321】

【表 7】

	EC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub>
合成例 26	0.97 nM	-91.2%
合成例 28	516 nM	-96.0%
合成例 32	1.37 nM	-102%
合成例 34	1.01 nM	-105%

10

## 【0322】

合成例 36、50 及び 52 の化合物の結果を表 8 及び図 1 E に示す。

## 【0323】

【表 8】

	EC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub>
合成例 36	321.9 nM	-92.7%
合成例 50	1096 nM	-114%
合成例 52	144.2 nM	-105%

20

## 【0324】

合成例 11、13、16、18、29、30、38、40、41、42 の化合物には、  
オピオイド 受容体のインバースアゴニスト活性は認められなかった。

30

## 【0325】

< 実験例 3 >

## [ 動物実験 ]

マウスに拘束ストレスを与え、合成例 24 の化合物を投与して学習機能を検討した。

## 【0326】

拘束ストレスの負荷は、空気穴をあけた 50 mL ポリプロピレンチューブ内にマウスを 1 日あたり 2 時間、連続 5 日間閉じ込めることにより行った。最終拘束から 24 時間経過した後に、Y 字型迷路試験により学習記憶機能を試験した。合成例 24 の化合物を 0.6 mg / kg 又は 2 mg / kg の用量で、Y 字型迷路試験の 60 分前に腹腔内投与した。また、オピオイド 受容体の拮抗薬であるナルトルインドール (NTI) を 1 mg / kg 又は 3 mg / kg の用量で、合成例 24 の化合物の投与の 15 分前に皮下投与した。

40

## 【0327】

実験結果を図 2 に示す。図 2 のグラフにおいて、グラフのバーが低くなることは、学習機能の低下が誘導されたことを示す。図 2 中、「\*」は危険率 5% 未満で有意差があることを意味し、「\*\*」は危険率 1% 未満で有意差があることを意味する。その結果、拘束ストレス負荷によって学習機能の低下が誘導され、合成例 24 の化合物の投与により、学習機能の低下が有意に改善すること、すなわち、記憶改善効果が示された。

## 【0328】

また、合成例 24 の化合物の効果は、オピオイド 受容体のアンタゴニスト (NTI)

50

の投与によって拮抗された。この結果は、上記の記憶改善効果がオピオイド 受容体を介した現象であることを示す。

【0329】

<実験例4>

合成例26の化合物を用いて実験例3と同様の実験を行った。実験結果を図3に示す。図3のグラフにおいて、グラフのバーが低くなることは、学習機能の低下が誘導されたことを示す。図3中、「\*」は危険率5%未満で有意差があることを意味し、「\*\*」は危険率1%未満で有意差があることを意味し、「ns」は有意差がないことを意味する。その結果、拘束ストレス負荷によって学習機能の低下が誘導され、合成例26の化合物の投与により、学習機能の低下が有意に改善すること、すなわち、記憶改善効果が示された。

10

【0330】

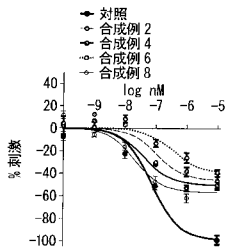
また、合成例26の化合物の効果は、オピオイド 受容体のアンタゴニスト(NTI)の投与によって拮抗された。この結果は、上記の記憶改善効果がオピオイド 受容体を介した現象であることを示す。

【産業上の利用可能性】

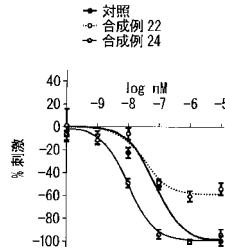
【0331】

本発明によれば、オピオイド 受容体のインバースアゴニストの新規用途を提供することができる。また、新規化合物を提供することができる。

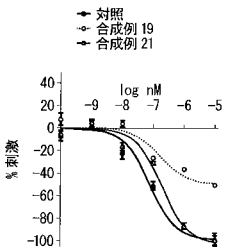
【図1A】



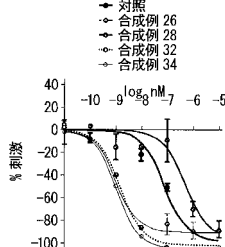
【図1C】



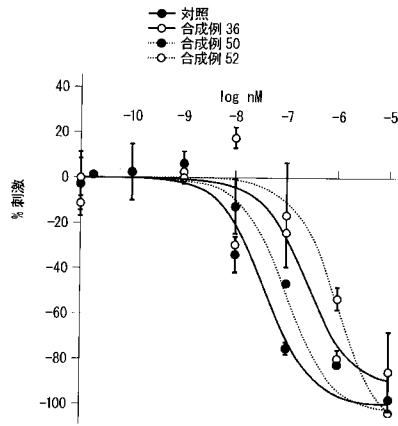
【図1B】



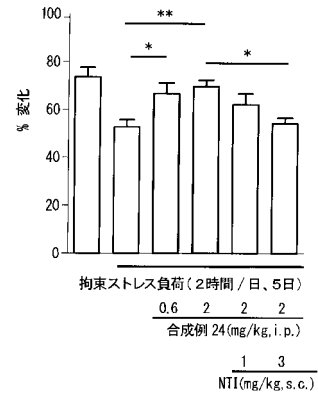
【図1D】



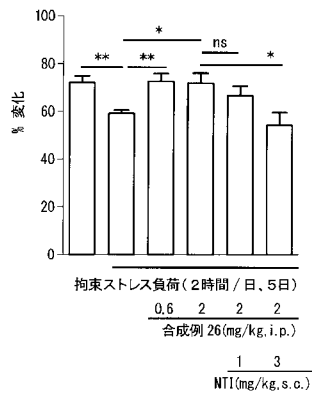
【 図 1 E 】



【 図 2 】



【 図 3 】



## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2016/062006
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> A61K45/00(2006.01)i, A61K31/485(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D489/08(2006.01)i  According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K45/00, A61K31/485, A61P25/28, A61P43/00, C07D489/08  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2016 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2016 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2016  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 1998/031684 A1 (Toray Industries, Inc.), 23 July 1998 (23.07.1998), referential example 20 & JP 4110579 B                      & US 6156762 A reference example 20 & EP 894799 A1                      & CN 1220668 A	5 1-4
X A	STN International, file REGISTRY [online], published on 07 December 2011 (07.12.2011), [retrieved on 30 June 2016 (30.06.2016)], CAS Registry No. 1350060-38-6	5 1-4
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 30 June 2016 (30.06.16)		Date of mailing of the international search report 12 July 2016 (12.07.16)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer  Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/062006

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	TRYOEN-TOTH, P. et al., Inverse Agonism and Neutral Antagonism at Wild-Type and Constitutively Active Mutant Delta Opioid Receptors, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2005, Vol.313, No.1, p.410-421, particularly, Fig. 1, TABLE1	1-5
A	Ryo UKAI, "Chintsu Sayo Igai no Yakuri Sayo-Gakushu · Kioku-", Pain Clinic, 01 July 2002 (01.07.2002), vol.23, no.7, pages 945 to 951, 948	1-5
A	WO 1995/003308 A1 (Toray Industries, Inc.), 02 February 1995 (02.02.1995), page 3; examples 238, 239 & JP 3843456 B & US 6177438 B1 columns 2 to 3, 305 to 307 & EP 663401 A1	1-5
P,A	NEMOTO, Toru et al., Naltrindole derivatives with fluorinated ethyl substituents on the 17-nitrogen as $\delta$ opioid receptor inverse agonist, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2015.05.22, Vol.25, No.15, p.2927-2930	1-5

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2016/062006

Object to be covered by this search:

The inventions set forth in claims 1 and 4 relate to a memory improving agent comprising as an active ingredient a compound that is an inverse agonist to opioid  $\delta$  receptor and the inverse agonist includes a large number of compounds.

However, it is recognized that only small part of the claimed inverse agonists to opioid  $\delta$  receptor are exclusively disclosed under the provision of Article 5 of the PCT and, therefore, these inventions are not fully supported under the provision of Article 6 of the PCT.

Such being the case, the search was made within a reasonable range focusing on the part that is disclosed in the description and supported thereby, i.e., compounds represented by formula (1) described in claim 2.



国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 6 / 0 6 2 0 0 6									
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K45/00(2006.01)i, A61K31/485(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D489/08(2006.01)i											
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K45/00, A61K31/485, A61P25/28, A61P43/00, C07D489/08											
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2016年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2016年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2016年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2016年	日本国実用新案登録公報	1996-2016年	日本国登録実用新案公報	1994-2016年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2016年										
日本国実用新案登録公報	1996-2016年										
日本国登録実用新案公報	1994-2016年										
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTplus/JMEDplus/JST7580 (JDreamIII)											
C. 関連すると認められる文献											
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号									
X A	WO 1998/031684 A1 (東レ株式会社) 1998.07.23, 参考例20 & JP 4110579 B & US 6156762 A, Reference Example 20 & EP 894799 A1 & CN 1220668 A	5 1-4									
X A	STN International, file REGISTRY [online], 2011年12月7日掲載, [平成28年6月30日検索], CAS Registry No. 1350060-38-6	5 1-4									
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。											
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献									
国際調査を完了した日 30.06.2016		国際調査報告の発送日 12.07.2016									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 砂原 一公 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 4763								

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2016/062006
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	TRYOEN-TOTH, P. et al., Inverse Agonism and Neutral Antagonism at Wild-Type and Constitutively Active Mutant Delta Opioid Receptors, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2005, Vol.313, No.1, p.410-421, 特に、F i g. 1、T A B L E 1	1-5
A	鵜飼良, 鎮痛作用以外の薬理作用—学習・記憶—, ペインクリニック, 2002.07.01, Vol.23, No.7, p.945-951, 第948頁	1-5
A	WO 1995/003308 A1 (東レ株式会社) 1995.02.02, 第3頁、実施例238、239 & JP 3843456 B & US 6177438 B1, 第2-3欄、第305-307欄 & EP 663401 A1	1-5
P,A	NEMOTO, Toru et al., Naltrindole derivatives with fluorinated ethyl substituents on the 17-nitrogen as $\delta$ opioid receptor inverse agonist, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2015.05.22, Vol.25, No.15, p.2927-2930	1-5

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2016/062006

<調査の対象について>

請求項1及び4に係る発明は、オピオイド $\delta$ 受容体のインバーシアゴニストである化合物を有効成分として含有する記憶改善剤に関するものであって、当該インバーシアゴニストには非常に多数の化合物を包含している。

しかしながら、PCT 第5条の意味において開示されているのは、クレームされたオピオイド $\delta$ 受容体のインバーシアゴニストのごくわずかな化合物にすぎず、PCT 第6条の意味で十分に裏付けられていない。

よって、調査は、明細書に開示され、裏付けられている部分、すなわち、請求項2に記載される式(1)で表される化合物を中心に合理的な範囲について行った。

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 田辺 光男

神奈川県相模原市南区北里1丁目15番1号 学校法人北里研究所内

(72)発明者 岩井 孝志

神奈川県相模原市南区北里1丁目15番1号 学校法人北里研究所内

Fターム(参考) 4C084 AA17 MA17 MA22 MA23 MA31 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52  
 MA60 MA63 MA66 NA14 ZA151 ZA152 ZA161 ZA162 ZC411 ZC412  
 4C086 AA01 AA02 CB23 MA01 MA04 MA17 MA22 MA23 MA31 MA35  
 MA37 MA41 MA43 MA52 MA60 MA63 MA66 NA14 ZA15 ZA16  
 ZC41

(注)この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。